

TESE DE DOUTORAMENTO

**HIDROAMINACIONES
INTRAMOLECULARES Y
AMIDACIONES OXIDANTES
DE ALQUINOS CATALIZADAS
POR METALES DE
TRANSICIÓN**

Andrea Álvarez Pérez

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN CIENCIA E TECNOLOXÍA QUÍMICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2019



DECLARACIÓN DA AUTORA DA TESE

HIDROAMINACIONES INTRAMOLECULARES Y AMIDACIONES OXIDANTES DE ALQUINOS CATALIZADAS POR METALES DE TRANSICIÓN

Dna. Andrea Álvarez Pérez

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

- 1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
- 2) De selo caso, na tese faise referencia ás colaboracións que tivo este traballo.
- 3) A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide coa versión enviada en formato electrónico.
- 4) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.

En Santiago de Compostela, 3 de Abril de 2019

Asdo. Andrea Álvarez Pérez





AUTORIZACIÓN DOS DIRECTORES DA TESE
HIDROAMINACIONES INTRAMOLECULARES Y
AMIDACIONES OXIDANTES DE ALQUINOS CATALIZADAS
POR METALES DE TRANSICIÓN

D. Carlos Eugenio Saá Rodríguez, catedrático do departamento de química orgánica da Universidade de Santiago de Compostela

D. Jesús Ángel Varela Carrete, profesor titular do departamento de química orgánica da Universidade de Santiago de Compostela

CERTIFICAN:

Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por Dna. **Andrea Álvarez Pérez**, baixo a miña dirección, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.

En Santiago de Compostela, 3 de Abril de 2019

Asdo. Carlos Eugenio Saá Rodríguez

Asdo. Jesús Ángel Varela Carrete



ÍNDICE

ACLARACIONES.....	1
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	3
INTRODUCCIÓN GENERAL	5
I CICLOISOMERIZACIÓN DE (<i>O</i> -ALQUINIL)FENETILAMINAS VÍA VINILIDENOS METÁLICOS	7
1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1 Vinilidenos.....	11
1.1.1 Vinilidenos orgánicos.....	11
1.1.2 Vinilidenos metálicos	11
1.1.3 Mecanismos de formación de los vinilidenos metálicos a partir de alquinos terminales.....	12
1.2 Distribución electrónica en vinilidenos metálicos	13
1.3 Adiciones nucleófilas al C α	14
1.3.1 Nucleófilos nitrogenados.....	15
2. HETEROCICLOS NITROGENADOS DE SIETE MIEMBROS.....	25
2.1 Actividad biológica de azaheterociclos de siete miembros	29
2.2 Métodos generales de síntesis	30
2.3 Antecedentes.....	31
2.3.1 Reacciones de hidroaminación a través de la amina	32
2.3.2 Reacciones de hidroaminación/hidroamidación a través del alquino	34
2.3.3 Otras heterociclaciones.....	35
3. OBJETIVO	39
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	43
4.1 Estudios iniciales de ciclación.....	45
4.1.1 Síntesis de las alquinilamidas y alquinilaminas 1a-1d	45
4.1.2 Estudios de ciclación sobre la tosilamida 1a , el carbamato 1b y la fenilacetamida 1c	46
4.1.3 Estudios de ciclación sobre la alquinilamina 1d	47
4.2 Optimización	48
4.3 Alcance y limitaciones de la ciclación.....	52
4.3.1 Síntesis de las aminas 1e-1z	52
4.3.2 Reacciones de ciclación.....	56
4.3.3 Otros intentos de ciclación.....	58
4.4 Estudio de las reacciones estequiométricas e intermedios: propuesta mecanística.....	59
4.5 Transformaciones sobre las 3-benzazepinas	63
5. CONCLUSIONES.....	67
II SÍNTESIS DE AMIDAS Y LACTAMAS A TRAVÉS DE INTERMEDIOS TIPO CETENA.....	71
6. AMIDACIÓN OXIDANTE DE ALQUINOS: SÍNTESIS DE AMIDAS Y LACTAMAS.....	73
6.1 Importancia de las amidas y lactamas	75
6.2 Formación del enlace amida.....	76
6.2.1 Antecedentes: amidaciones de alquinos catalizadas por metales de transición	77
6.2.2 Síntesis de amidas lineales mediante amidaciones oxidantes de alquinos	81
6.2.3 Síntesis de lactamas	85
7. OBJETIVO	91
8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	95
8.1 Exploración inicial de la amidación oxidante de alquinos intramolecular.....	97
8.2 Amidación oxidante de alquinos intermolecular: síntesis de amidas	98
8.2.1 Optimización	98
8.2.2 Alcance de la amidación oxidante de alquinos con aminas secundarias	102
8.2.3 Optimización	104
8.2.4 Alcance de la amidación oxidante de alquinos con aminas primarias	108
8.2.5 Estudio de las reacciones estequiométricas e intermedios: propuesta mecanística.....	110
8.2.6 Optimización y alcance de la amidación oxidante sobre derivados de aminoácidos.....	112
8.3 Amidación oxidante de alquinos intramolecular: síntesis de lactamas	115
8.3.1 Lactamas benzofusionadas de siete miembros (ϵ -lactamas): 3-benzazepinonas	115
8.3.2 Otras ϵ -lactamas	123
8.4 Lactamas benzofusionadas de ocho y nueve miembros (ζ - y ι -lactamas): benzazocinonas y benzazoninonas	131
8.5 Lactamas de seis miembros: δ -lactamas.....	132
8.5.1 Síntesis de las alquinilamin(d)as precursoras 27-29	132
8.5.2 Amidación oxidante de 27-29	134
8.6 Lactamas de cinco miembros (γ -lactamas).....	135
8.6.1 Síntesis de las alquinilamin(d)as precursoras 34-36	135
8.6.2 Amidación oxidante de 34-36	136

8.7 Lactamas de cuatro miembros (β -lactamas): cicloadición intermolecular [2+2] entre cetenas e iminas.....	136
8.8 Doble amidación oxidante de diinos intermolecular: imidas y diamidas.....	137
8.9 Esterificación oxidante de alquinos: síntesis de ésteres y lactonas.....	140
8.9.1 Esterificación oxidante intermolecular.....	140
8.9.2 Esterificación oxidante intramolecular: formación de lactonas.....	140
8.10 Anillos de cuatro miembros (ciclobutanonas): intento de cicloadición intra- e intermolecular [2+2] entre cetenas y alquenos.....	141
9. CONCLUSIONES.....	143
III PROCESOS CATALÍTICOS CON VINILIDENOS METÁLICOS DE ALQUINOS NO TERMINALES.....	147
10. ANTECEDENTES.....	149
10.1 Vinilidenos metálicos de alquinos no terminales.....	151
10.1.1 Migración de silicio.....	151
10.1.2 Migración de yodo.....	152
10.1.3 Migración de boro.....	153
10.1.4 Migración de carbono.....	154
11. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	157
11.1 Intento de atrapado nucleófilo de vinilidenos metálicos formados a partir de alquinos internos.....	159
11.1.1 Migración de boro.....	159
11.1.2 Migración de carbono.....	161
11.1.3 Migración de silicio y yodo.....	164
12. EXPERIMENTAL.....	167
12.1 Métodos generales.....	169
I Cicloisomerización de (<i>o</i> -alquinil)fenetilaminas vía vinilidenos metálicos.....	171
12.2 Síntesis de las sustancias de partida.....	171
12.2.1 Síntesis de <i>N</i> -(2-etinilfenetil)-4-metilbencenosulfonamida 1a	171
12.2.2 Síntesis del (2-etinilfenetil)carbamato de <i>tert</i> -butilo 1b	172
12.2.3 Síntesis de la 2-(2-etinilfenetil)- <i>N</i> -propilacetamida 1c	174
12.2.4 Síntesis de las alquinilfenetilaminas 1d , 1f-h , 1m , 1o-p , 1t-u , 1w y 1y	175
12.2.5 Síntesis de las alquinilfenetilaminas 1e , 1i-l , 1n , 1q y 1v	185
12.2.6 Síntesis de la 4-(2-etinilfenetil)- <i>N</i> -propilbutan-2-amina 1r y de la <i>N</i> -(3,4-dimetoxifenetil)-1-(2-etinilfenetil)propan-2-amina 1s	197
12.2.7 Síntesis de la <i>N</i> -(2-etinilfenetil)-2,2,2-trifluoroacetamida 1ab y la 2-(2-etinilfenetil)etan-1-amina 1x	199
12.2.8 Síntesis de la <i>N</i> -(2-(hex-1-in-1-il)fenetil)propan-1-amina 1y'	201
12.2.9 Síntesis de la <i>N</i> -(2-(hex-1-in-1-il)-4,5-dimetoxifenetil)-propan-1-amina 1y''	202
12.2.10 Síntesis de la <i>N</i> -(2-(prop-2-in-1-il)bencil)propan-1-amina 1z	203
12.2.11 Síntesis de la <i>N</i> -(2-etinilfenetil)acetamida 1aa	205
12.3 Reacciones de heterociclación.....	207
12.4 Estudio de las reacciones estequiométricas.....	212
12.5 Derivatización de los productos.....	215
II Síntesis de amidas y lactamas a través de intermedios tipo cetena.....	216
12.6 Amidación oxidante de alquinos intermolecular.....	216
12.6.1 Síntesis de las sustancias de partida.....	216
12.6.2 Amidación oxidante de alquinos con aminas.....	216
12.7 Amidación oxidante de alquinos intramolecular: síntesis de lactamas.....	233
12.7.1 Síntesis de las sustancias de partida.....	233
12.7.2 Reacciones de ciclación oxidante para la formación de lactamas.....	255
12.8 Cicloadición intermolecular [2+2].....	263
12.9 Doble amidación oxidante de diinos intermolecular.....	264
12.9.1 Reacciones de amidación oxidante.....	264
12.10 Esterificación oxidante de alquinos.....	265
12.10.1 Esterificación oxidante intermolecular.....	265
12.10.2 Esterificación oxidante intramolecular.....	266
12.11 Anillos de cuatro miembros (ciclobutanonas).....	268
12.11.1 Síntesis de las sustancias de partida.....	268
III Procesos catalíticos con vinilidenos metálicos de alquinos no terminales.....	269
12.12 Intento de atrapado de vinilidenos metálicos formados a partir de alquinos internos.....	269
12.12.1 Síntesis de las sustancias de partida.....	269
12.12.2 Reproducción de la cicloisomerización descrita por Saito catalizada por Ru.....	274
13. ESPECTROS SELECCIONADOS.....	275

ACLARACIONES

Sobre la puntuación: con el fin de simplificar la publicación de los resultados en revistas internacionales que requieren el uso de la puntuación inglesa, se ha utilizado este sistema en la Memoria de esta Tesis, de manera que las cifras decimales se indicarán con punto en lugar de con coma.

Sobre terminología: con el término trazas nos referimos a rendimientos inferiores al 10%.





ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Ac	acetilo	DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
AcOEt	acetato de etilo	DMF	dimetilformamida
AcOH	ácido acético	DMSO	dimetilsulfóxido
Ar	arilo	dppe	1,2-bis(difenilfosfina)etano
BAr ₄ ^F	tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil] borato	EM	Espectrometría de Masas
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno	EMAR	Espectrometría de Masas de Alta Resolución
Bipy	2,2'-bipiridina	eq	equivalentes
Bn	bencilo	ESI	<i>Electrospray Ionization</i>
Boc	<i>tert</i> -butiloxycarbonil	g	gramos
Bpin	pinacolato de boro	CG	Cromatografía de gases
Bu	butilo	h	horas
Bz	benzoílo	Hex	hexano
°C	grados Celsius	HFIP	hexafluoroisopropanol
c	cuadruplete	HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
CAN	nitrato cérico amónico	HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Correlation</i>
ccf	cromatografía en capa fina	Hz	Herzios
cod	1,5-ciclooctadieno	IE	Impacto Electrónico
coe	<i>cis</i> -cicloocteno	ta	temperatura ambiente
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>	TBAF	fluoruro de tetrabutylamonio
Cp	ciclopentadienilo	td	triple doblete
Cp*	pentametilciclopentadienilo	Tol	tolueno
Cy	ciclohexilo	Tp	trispirazolilborato
cym	4-isopropiltolueno	Ts	<i>p</i> -toluensulfonilo
d	doblete	IPr	1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno
dba	dibencilidenacetona	IQ	Ionización Química
dc	doble cuadruplete	J	constante de acoplamiento
DCE	1,2-dicloroetano	JohnPhos	(2-Bifenil)di- <i>tert</i> -butilfosfina
DCM	diclorometano	L	ligando
dcpm	diciclohexilfosfinametano	LUMO	<i>Lowest unoccupied molecular orbital</i>
dd	doble doblete	m	multiplete
ddd	doble doblete de dobletes	M	metal
ddt	doble doblete de tripletes	M	molar
δ	desplazamiento químico	M ⁺	ión molecular
D ₁ y D ₂	Receptores de dopamina	[M]	catalizador
DEPT	<i>Distortionless enhancement by polarization transfer</i>	m/z	relación masa/carga
DFT	<i>Density functional theory</i>	MC	mezcla compleja
DIAD	<i>diisopropyl azodicarboxylate</i>	<i>m</i> CPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico

Me	metilo	t	tiempo
min	minutos	t	tripleto
MS	<i>Molecular Sieves</i>	td	triple doblete
ND	No determinado	tt	triple tripleto
Nu	nucleófilo	T	temperatura
[O]	oxidación	ta	temperatura ambiente
PCC	clorocromato de piridinio	TIPS	triisopropilsililo
Pf	punto de fusión	TMB	trimetoxibenceno
Ph	fenilo	TMS	trimetilsililo
Py	piridina	TBAF	fluoruro de tetrabutylamonio
q	quintuplete	TCE	tetracloroetano
RMN	Resonancia Magnética Nuclear	TFA	ácido trifluoroacético
s	singulete	THF	tetrahidrofurano
sa	singulete ancho	ΔG	Energía de Gibbs
SP	sustancia de partida	4-Pic-N-óxido	N-óxido de la 4-picolina
sx	sextuplete		



INTRODUCCIÓN GENERAL

Las reacciones de formación de enlaces carbono-nitrógeno y enlaces amida (péptidos y proteínas) son transformaciones esenciales en las moléculas de los organismos vivos en la naturaleza. La funcionalidad amida se encuentra presente en un gran número de compuestos farmacológicamente activos y materiales orgánicos de gran utilidad. El desarrollo de nuevas y eficientes reacciones para la formación de enlaces amida es, por tanto, de gran interés en los ámbitos académico e industrial. Por ello, es necesario mejorar o diseñar nuevas rutas de acceso empleando metodologías más limpias y renovables, en el ámbito de la “química sostenible”. Las reacciones de formación de nuevos enlaces C-N y C(O)-N catalizadas por metales de transición son herramientas indispensables en la química orgánica moderna ya que, no solo complementan a los métodos tradicionales, sino que permiten el acoplamiento de sustratos diversos que muchas veces son inertes en ausencia de un catalizador.

En la primera parte de esta tesis se abordan nuevas aproximaciones sintéticas a núcleos de 3-benzazepina, potentes agonistas y antagonistas de dopamina y serotonina, mediante procesos de hidroaminación intramolecular de alquililaminas catalizados por complejos organometálicos de osmio y rutenio vía vinilidenos. En la segunda parte se explora la transferencia de oxígeno a especies intermedias vinilidénicas (amidación oxidante de alquinos) en procesos intramoleculares para acceder a heterociclos bioactivos como las 1-, 2-, 3-benzazepinonas y las 3-benzazocinonas. Además, se estudia el proceso intermolecular de amidación oxidante de alquinos con aminas catalizado por complejos de rutenio, metal con una alta compatibilidad biológica y ambiental susceptible de reactividad en medios acuosos, lo que sugiere una posible aplicación en la síntesis de péptidos.



**I CICLOISOMERIZACIÓN DE (*O*-
ALQUINIL)FENETILAMINAS VÍA VINILIDENOS
METÁLICOS**



1. INTRODUCCIÓN





1.1 Vinilidenos

1.1.1 Vinilidenos orgánicos

Los vinilidenos son los carbenos insaturados más simples, siendo los carbenos especies de carbono divalente en los que el carbono forma enlaces con dos átomos adyacentes quedando dos electrones disponibles en su capa de valencia. Los vinilidenos son los tautómeros de los correspondientes alquinos pero termodinámicamente menos estables (Figura 1), siendo necesaria una energía de activación significativa (≈ 75 Kcal/mol) para la interconversión de las dos especies.¹ La generación de estas especies requiere de condiciones drásticas, lo que ha hecho poco viable su aplicación en síntesis.

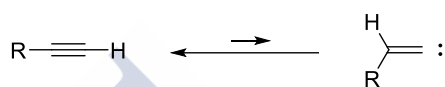


Figura 1. Interconversión de un alquino terminal en su correspondiente vinilideno

1.1.2 Vinilidenos metálicos

Un avance significativo fue la observación de que los vinilidenos pueden estabilizarse por coordinación a metales de transición² y, además, su formación requiere condiciones muy suaves. De ahí que hayan sido objeto de numerosos estudios,³ tanto experimentales como teóricos, desde que en 1966 se preparase y estabilizase el primer complejo vinilidénico por Mills y Redhouse mediante la irradiación de la difenilcetena con $\text{Fe}(\text{CO})_5$.⁴ Por otro lado, los primeros complejos vinilidénicos de molibdeno y wolframio fueron descritos por King y Saran.⁵

¹ Por ejemplo, la entalpía de isomerización del acetileno al correspondiente vinilideno determinada experimentalmente resultó ser $47,4 \pm 4,0$ Kcal/mol: Ervin, K. M.; Gronert, S.; Barlow, S. E.; Gilles, M. K.; Harrison, A. G.; Bierbaum, V. M.; DePuy, C. H.; Lineberger, W. C.; Ellison, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5750.

² a) Bruce, M. I.; Swincer, A. G. *Adv. Organomet. Chem.* **1983**, *22*, 59. b) Bruce, M. I. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 197. c) Touchard, D.; Dixneuf, P. H. *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *166*, 91. d) Bruce, M. I. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2797. e) Puerta, M. C.; Valerga, P. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193-195*, 977. f) Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 311. g) Selegue, J. P. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 1543. h) Werner, H. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 1693.

³ a) Puerta, M. C.; Valerga, P. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193-195*, 977. b) Cadierno, V.; Gamasa, M. P.; Gimeno, J.; *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 1627. c) Wakatsuki, Y. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4092. d) Lynam, J. M.; *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8238. e) Swennenhuis, B. H. G.; Benjamin, C. G.; Brothers, E. N.; Bengali, A. A. *J. Organomet.* **2010**, *695*, 891. f) Wang, Q.; Wang, X.; Andrews, L. *J. Phys. Chem. A.* **2011**, *115*, 12194.

⁴ Mills, O. S.; Redhouse, A. D. *Chem. Commun.* **1966**, 444.

⁵ King, R. B.; Saran, M. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1053.

La forma más habitual de preparación de complejos metálicos de vinilidenos requiere la activación directa del alquino terminal (Figura 2).⁶ El proceso de formación es reversible y la estabilidad relativa del alquino coordinado al metal y del vinilideno metálico depende de la configuración electrónica del metal, de la naturaleza de los ligandos y de los sustituyentes del alquino.

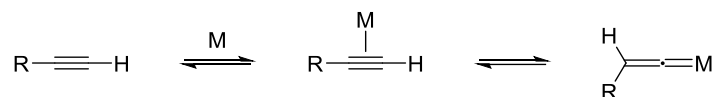


Figura 2. Interconversión de un alquino terminal en su correspondiente vinilideno metálico

Se han realizado cálculos computacionales para formular un protocolo de estabilidad de vinilidenos con metales de transición.⁷ Para el caso del fragmento metálico mostrado en la Figura 3, la combinación de sustituyentes R electrodonadores y sustituyentes R' electroatrayentes conformaría las condiciones electrónicas ideales que favorecen termodinámicamente la forma vinilidénica. Sin embargo, los efectos cinéticos también desempeñan un papel importante dado que la mayoría de los vinilidenos se preparan a partir del alquino precursor y este aspecto no se ha tenido en cuenta para este estudio.

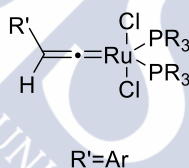


Figura 3. Complejos Ru-vinilideno

1.1.3 Mecanismos de formación de los vinilidenos metálicos a partir de alquinos terminales

Actualmente están ampliamente aceptadas tres rutas generales a través de las cuales puede ocurrir la formación de los vinilidenos metálicos y cada una implica la formación inicial de un complejo que contiene el alquino en un modo de unión η^2 (Figura 4).⁸

⁶ Bruneau, C.; Dixneuf, P. H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2176.

⁷ Pickup, O. J. S.; Khazal, I.; Smith, E. J.; Whitwood, A. C.; Lynam, J. M. *Organometallics* **2014**, *33*, 1751.

⁸ (a) Varela, J. A.; González-Rodríguez, C.; Saá, C. *Top. Organomet. Chem.* **2014**, *48*, 237. (b) Para isomerizaciones alquino-vinilideno en complejos de rutenio, ver: Jiménez-Tenorio, M.; Puerta, M. C.; Valerga, P.; Ortuño, M. A.; Ujaque, G.; Lledós, A. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 8919.

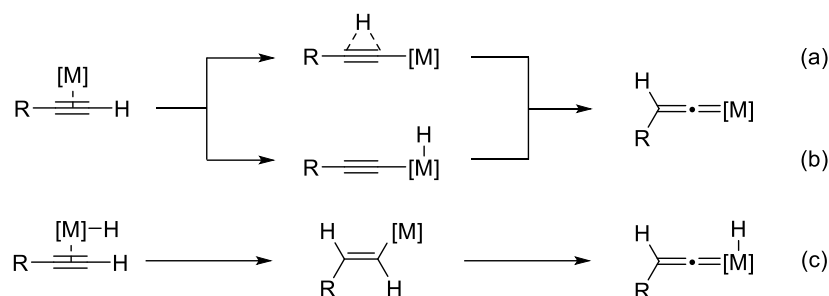


Figura 4. Mecanismos de formación de vinilidenos metálicos a partir de alquinos terminales

Dos rutas alternativas han sido propuestas para la migración concertada de hidrógeno:

➤ Para sistemas metálicos d^6 , como los complejos de Ru^{II} y Mn^I , la migración ocurre a través de un desplazamiento 1,2 de hidrógeno (Figura 4, a). Para sistemas metálicos d^8 , como los complejos de Co^I y Rh^I , la isomerización tiene lugar mediante un desplazamiento 1,3 de hidrógeno a través de un intermedio alquínil-hidruro (Figura 4, b).

➤ Cuando se parte de un hidruro metálico $[M]-H$, se describe una nueva vía que transcurre mediante la inserción del alquino en el enlace metal-hidruro (Figura 4, c).

1.2 Distribución electrónica en vinilidenos metálicos

Las especies metal-vinilideno tienen interesantes propiedades químicas. La donación electrónica del ligando al metal y la retrodonación del metal hacia el ligando vinilideno determinan que el C_α sea un carbono electrófilo y el C_β sea nucleófilo (Figura 5). El rutenio es uno de los metales de transición más empleados para estabilizar vinilidenos y las especies resultantes pueden experimentar diferentes transformaciones. Las más destacadas, de acuerdo con la distribución electrónica, serían la adición de diferentes nucleófilos al C_α electrófilo (adición del nucleófilo al carbono menos sustituido del alquino, adición *anti*-Markovnikov) y la participación del sistema π de los vinilidenos en reacciones pericíclicas.

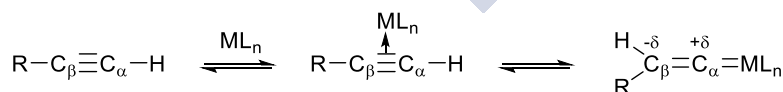


Figura 5. Distribución electrónica en vinilidenos metálicos

1.3 Adiciones nucleófilas al C α

Hay dos formas de activación de alquinos terminales por metales de transición a través de la adición de nucleófilos, que se diferencian en la regioselectividad de dicha adición:⁹

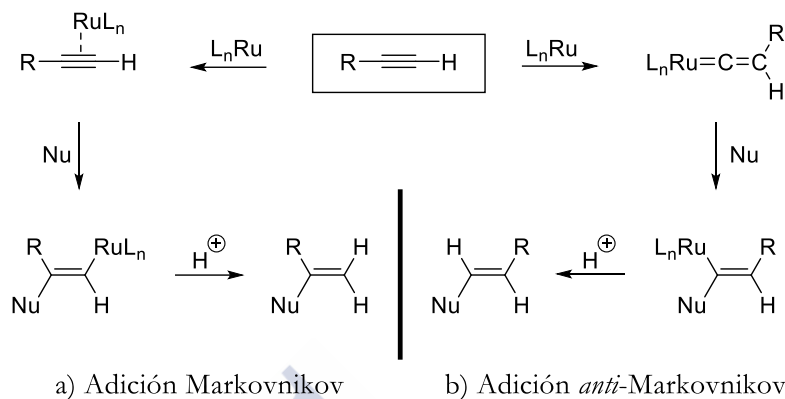


Figura 6. Activación de alquinos terminales con metales: adición de nucleófilos

➤ Activación de tipo ácido de Lewis, por coordinación al alquino, que sitúa un mayor déficit de carga en el carbono interno del alquino que experimenta la adición del nucleófilo, denominada adición Markovnikov (Figura 6, a).

➤ Formación del vinilideno metálico seguido de la adición del nucleófilo al C α electrófilo, carbono terminal del alquino, denominada adición *anti*-Markovnikov (Figura 6, b).

Durante los últimos años se han descrito adiciones *anti*-Markovnikov de distintos nucleófilos como carbamatos,¹⁰ ácidos carboxílicos,¹¹ alcoholes,¹² agua,¹³ nucleófilos carbonados¹⁴ y aminas, fundamentalmente catalizadas por complejos vinilidénicos de rutenio. Dado el tema de trabajo de esta tesis doctoral nos centraremos en estas últimas adiciones.

⁹ Para una revisión de la funcionalización Markovnikov y anti-Markovnikov de alquinos, ver: (a) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079. (b) Beller, M.; Seayad, J.; Tillacj, A.; Jiao, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 368.

¹⁰ Sasaki, Y.; Dixneuf, P. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 790.

¹¹ Doucet, H.; Martín-Vaca, B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7247.

¹² Trost, B. M.; Dyker, G.; Kulawiec, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7809.

¹³ Suzuki, T.; Tokunaga, M.; Wakatsuki, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 735.

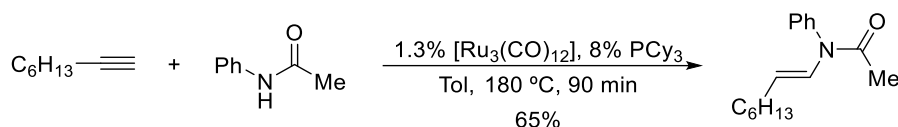
¹⁴ McDonald, F. E.; Olson, T. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7691.

1.3.1 Nucleófilos nitrogenados

1.3.1.1 Reacciones intermoleculares

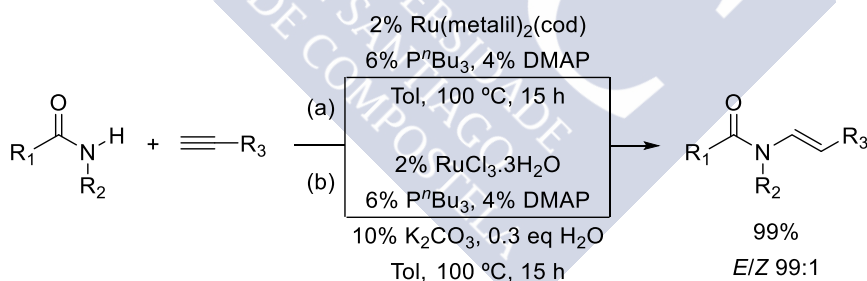
1.3.1.1.1 Adición de amidas

Se han descrito adiciones catalizadas por rutenio de amidas a alquinos para la obtención de enamidas.¹⁵ El alcance y la extensión del método es limitado, pero tanto la regioselectividad como la estereoselectividad logradas han sido excelentes (Esquema 1).



Esquema 1. Adición de amidas a alquinos catalizadas por rutenio: síntesis de enamidas

Más recientemente, en el grupo de Gooßen se ha descrito un amplio protocolo para la adición *anti*-Markovnikov de diferentes amidas, tioamidas e imidas a alquinos terminales para dar lugar a enamidas, tienamidas¹⁶ y enimidas¹⁷ de forma quimio-, regio- y estereoselectiva. Las (*E*)-enamidas terciarias fueron sintetizadas con rendimientos excelentes y buenas selectividades al hacer reaccionar amidas secundarias con alquinos terminales en presencia de un sistema catalítico generado *in situ* al combinar [Ru(metalil)₂(cod)], P^{*n*}Bu₃ y DMAP (Esquema 2, a).¹⁸ Un resultado similar pudo ser obtenido al emplear una combinación de RuCl₃·3H₂O, P^{*n*}Bu₃, DMAP, K₂CO₃ y H₂O (Esquema 2, b).¹⁹



Esquema 2. Adición de amidas a alquinos catalizada por Ru: síntesis de *E*-enamidas

¹⁵ Kondo, T.; Tanaka, A.; Kotachi, S.; Watanabe, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 413.

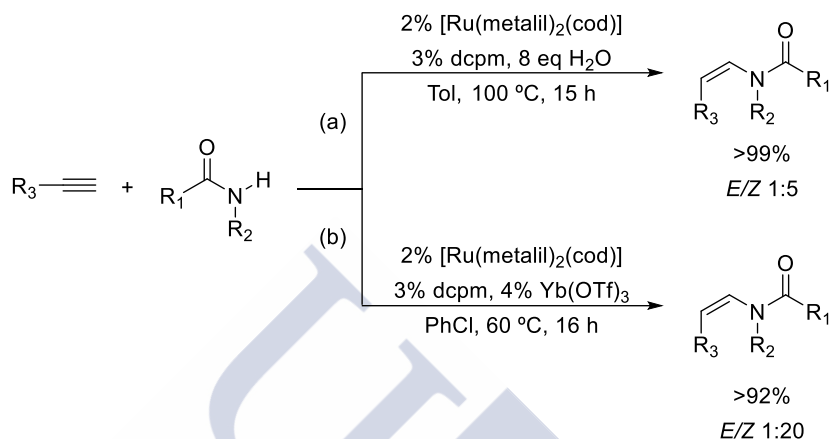
¹⁶ Gooßen, L. J.; Blanchot, M.; Salih, K. S.; Karch, R.; Rivas-Nass, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4497.

¹⁷ Gooßen, L. J.; Blanchot, M.; Brinkmann, C.; Gooßen, K.; Karch, R.; Rivas-Nass, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9506.

¹⁸ Gooßen, L. J.; Rauhaus, J. E.; Deng, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4042.

¹⁹ Gooßen, L. J.; Arndt, M.; Blanchot, M.; Rudolph, F.; Menges, F.; Niedner-Schatteburg, G. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2701.

La estereoselectividad pudo ser invertida a favor de la correspondiente (*Z*)-enamida al emplear $[\text{Ru}(\text{metalil})_2(\text{cod})]$, dcpm y H_2O en lugar de P^tBu_3 y DMAP (Esquema 3, a),¹⁸ o por empleo de triflato de iterbio, como ácido de Lewis, en combinación con $[\text{Ru}(\text{metalil})_2(\text{cod})]$ y dcpm (Esquema 3, b).²⁰ Estas últimas condiciones también resultaron eficaces para la síntesis de (*E*)-enamidas secundarias a partir de amidas primarias y alquinos terminales ($\text{R}_2=\text{H}$, Esquema 3, b).²¹



Esquema 3. Adición de amidas a alquinos catalizada por rutenio: síntesis de *Z*-enamidas

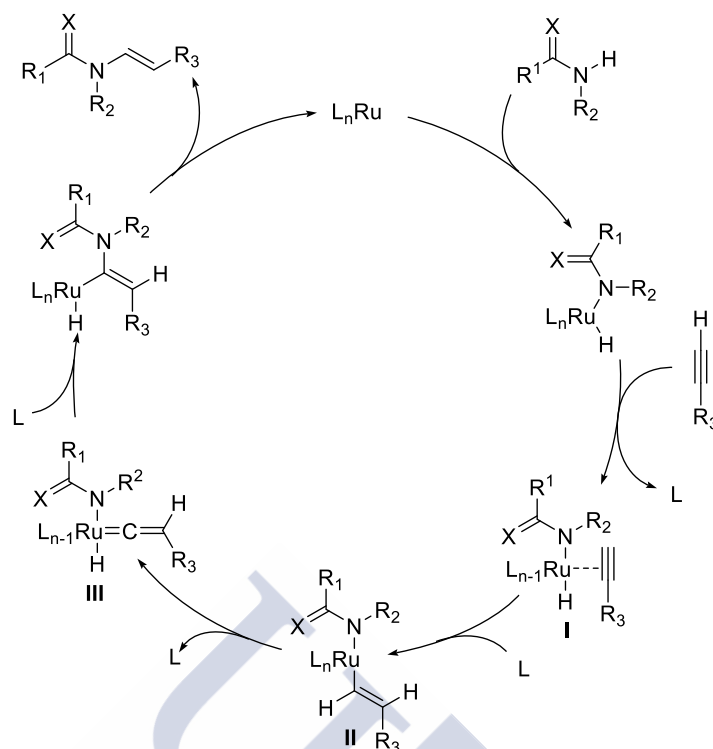
Los estudios mecanísticos de las hidroamidaciones de alquinos catalizadas por complejos de rutenio sugieren especies Ru-hidruro y vinilidenos de rutenio como intermedios clave.²²

El ciclo catalítico propuesto comienza con una adición oxidante del NH de la amida al complejo de Ru^0 para formar la especie de rutenio-hidruro **I**, seguido de la inserción 1,2 del alquino π -coordinado para dar la especie vinil-rutenio **II** (Esquema 4). A continuación tiene lugar la α -eliminación que genera la especie vinilidénica **III**, que experimenta la migración de la amida el C_α electrófilo del vinilideno para, tras la eliminación reductora, dar lugar a la enamida final. A lo largo del ciclo catalítico, el estado de oxidación del centro metálico cambia de Ru^0 a Ru^{II} y a Ru^{IV} , o solamente de Ru^0 a Ru^{II} si el ligando vinilideno se considera como un carbeno neutro.

²⁰ Buba, A. E.; Arndt, M.; Gooßen, L. J. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 170.

²¹ Gooßen, L. J.; Salih, K. S.; Blanchot, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8492.

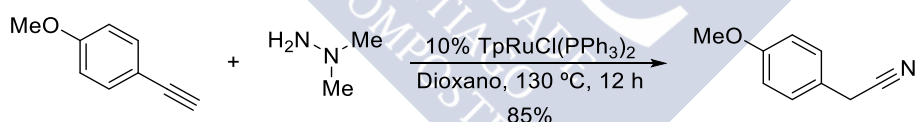
²² Arndt, M.; Salih, K. S. M.; Fromm, A. Gooßen, L. J.; Menges, F.; Niedner-Schatteburg, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7428.



Esquema 4. Mecanismo propuesto para la hidroamidación de alquinos catalizada por complejos de rutenio

1.3.1.1.2 Adición de hidrazinas

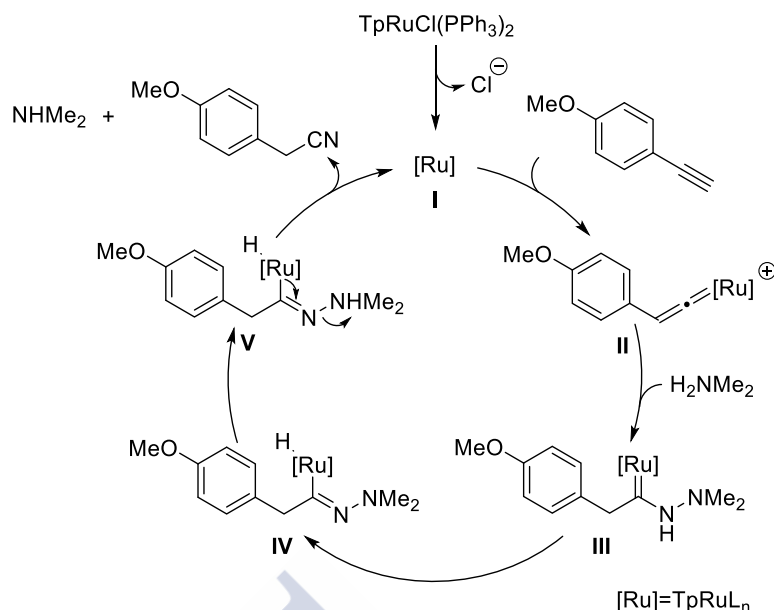
Las *N,N*-dialquilhidrazinas se pueden adicionar como nucleófilos a complejos vinilidénicos de rutenio de alquinos alifáticos y aromáticos para formar nitrilos con buenos rendimientos (Esquema 5).²³



Esquema 5. Adición de hidrazinas a alquinos catalizada por Ru: síntesis de nitrilos

El mecanismo propuesto empieza con la disociación del ión cloruro del complejo de rutenio para formar la especie catalítica catiónica activa **I**. Tras la coordinación con el alquino se formaría el vinilideno **II**, que experimenta la adición nucleófila de la *N,N*-dimetilhidrazina para generar la especie aminocarbénica **III**. Tras su tautomerización a **IV** y transferencia protónica se formaría la especie catiónica **V**. La posterior fragmentación liberaría el nitrilo y la *N,N*-dimetilamina, regenerándose la especie catalítica activa que cierra el ciclo catalítico (Esquema 6).

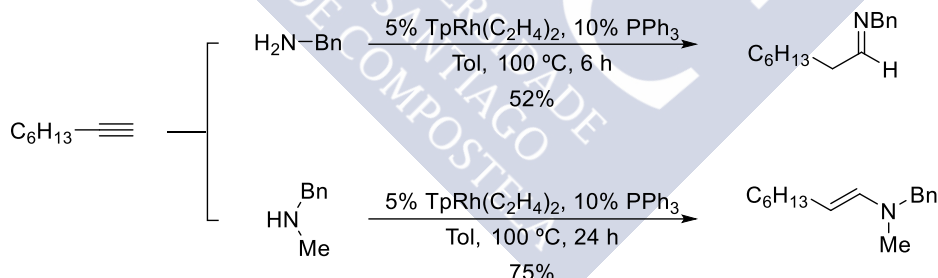
²³ Fukumoto, Y.; Dohi, T.; Masaoka, H.; Chatani, N.; Murai, S. *Organometallics* **2002**, *21*, 3845.



Esquema 6. Mecanismo propuesto para la adición de hidrazinas a alquinos catalizada por Ru

1.3.1.1.3 Adición de aminas

Existen muy pocos ejemplos del atrapado de vinilidenos metálicos catalíticos por aminas (hidroaminación) debido probablemente a la desactivación del catalizador por parte de las aminas. El primero de ellos fue desarrollado por el grupo del profesor Fukumoto en 2007, que llevó a cabo la hidroaminación *anti*-Markovnikov de alquinos terminales con aminas primarias y secundarias en presencia del catalizador $\text{TpRh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ (Esquema 7).²⁴



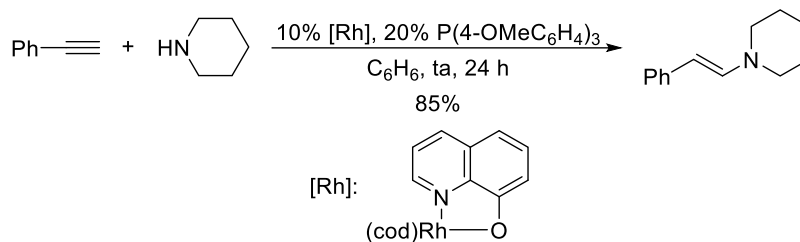
Esquema 7. Adición de aminas primarias y secundarias a alquinos catalizada por Rh: síntesis de iminas y enaminas

También el complejo $\text{TpRu}[4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{PPh}_2)_2](\text{OTf})$ mostró actividad catalítica en la hidroaminación de alquinos terminales con aminas secundarias alifáticas.²⁵ Más recientemente, complejos de Rh^{I} con ligandos fosfina-quinolinolato del tipo $[(\text{PNO})\text{Rh}(\text{L})]$

²⁴ Fukumoto, Y.; Asai, H.; Shimizu, M.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13792. Para aminas secundarias, ver: Takano, S.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. *Organometallics* **2016**, *35*, 3903.

²⁵ Cheung, H. W.; So, C. M.; Pun, K. H.; Zhou, Z.; Lau, C. P. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 411.

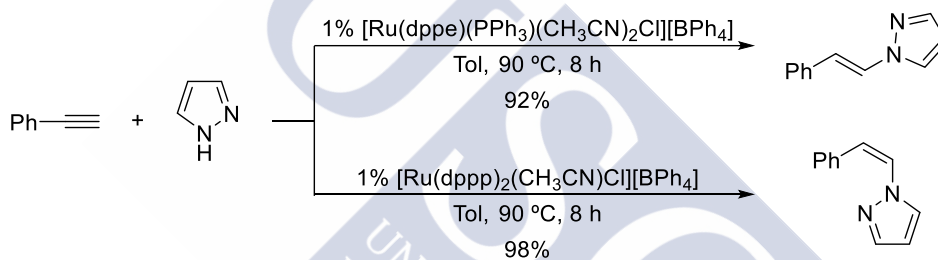
han resultado muy eficaces en reacciones catalíticas de hidroaminación de alquinos terminales con aminas secundarias (Esquema 8).²⁶



Esquema 8. Adición *anti*-Markovnikov de aminas secundarias a alquinos terminales catalizada por Rh: síntesis de enaminas

1.3.1.1.4 Adición de pirazoles

Los pirazoles pueden adicionarse a alquinos terminales de forma regio- y estereoselectiva en reacciones catalizadas por complejos catiónicos de Ru^{II} (Esquema 9).²⁷ La estereoselectividad obtenida depende de los ligandos sobre el centro metálico (Esquema 9).



Esquema 9. Adición estereoselectiva de pirazoles a alquinos catalizada por Ru

1.3.1.2 Reacciones intramoleculares

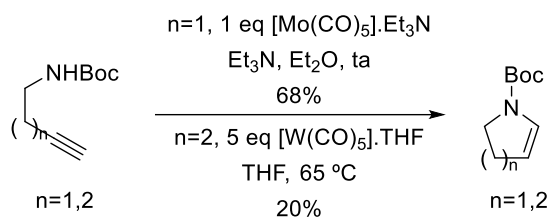
1.3.1.2.1 Cicloisomerización de alquinilamidas y alquinilanilinas

McDonald y Chatterjee describieron la cicloisomerización 5- y 6-*endo* de las *N*-Boc homo- y bishomopropargilamidas a dihidropirrolidinas y dihidropiperidinas en presencia de cantidades estequiométricas de complejos de molibdeno y wolframio (Esquema 10).²⁸ Para justificar la ciclación *endo* propusieron la formación de intermedios vinilidénicos.

²⁶ a) Takano, S.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. *Organometallics* **2016**, *35*, 4112. b) Kakiuchi, F.; Takano, S.; Kochi, T. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 6127.

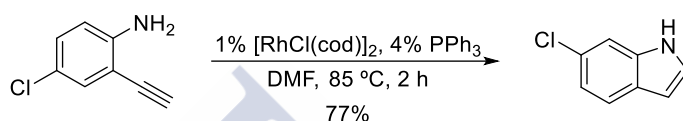
²⁷ Das, U. K.; Mandal, S.; Anoop, A.; Bhattacharjee, N. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9979.

²⁸ McDonald, F. E.; Chatterjee, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7687.



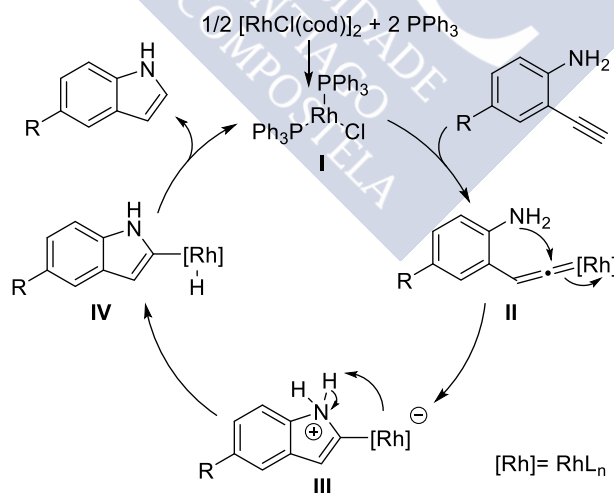
Esquema 10. Cicloisomerización de las *N*-Boc homo- y bishomopropargilaminas mediada por molibdeno y wolframio: síntesis de pirrolidinas y piperidinas

En el 2007 Trost describió la formación de indoles a partir de *o*-etnilanilinas en presencia de cantidades catalíticas de Rh.²⁹ La ciclación resultó ser quimioselectiva y tolerante a diversos grupos funcionales (Esquema 11).



Esquema 11. Cicloisomerización de *o*-etnilanilinas catalizada por Rh: síntesis de indoles

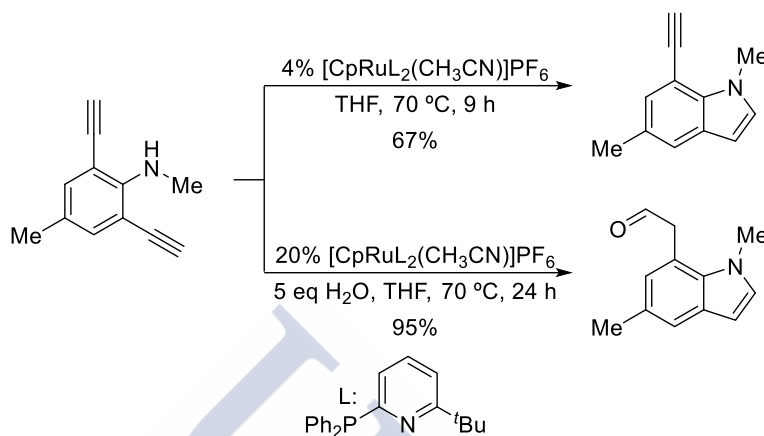
El mecanismo de esta transformación transcurre a través de un intermedio Rh-vinilideno. El precursor de rodio dimérico se coordina con la fosfina para dar la especie monomérica insaturada **I**. La posterior coordinación de la *o*-etnilanilina generaría la especie vinilidénica **II**. Este intermedio experimenta el ataque nucleófilo intramolecular de la anilina para dar la especie **III** que, por transferencia protónica del nitrógeno al centro metálico seguido de una eliminación reductora, libera el indol como producto de reacción, regenerando la especie catalíticamente activa **I**.



Esquema 12. Mecanismo propuesto la síntesis de indoles a través de vinilidenos de rodio

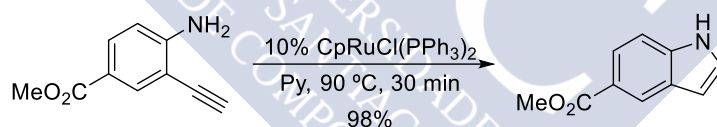
²⁹ Trost, B. M.; McClory, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2074.

Posteriormente, el grupo de Grotjahn empleó catalizadores de rutenio $[\text{CpRuL}_2(\text{CH}_3\text{CN})]\text{PF}_6$ ($\text{L} = \text{AZARYPHOS}$) para la síntesis de indoles a partir de anilinas y anilidas homopropargílicas con buenos rendimientos (Esquema 13).³⁰ El uso de sustratos con dos unidades de alquino en presencia de agua dio lugar al indol, producto de la ciclación, y a la hidratación *anti*-Markovnikov de la segunda unidad de alquino.



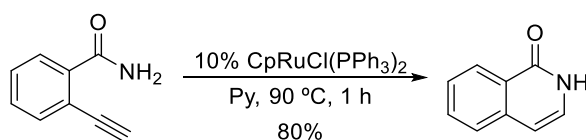
Esquema 13. Cicloisomerización de alquinilanilinas catalizada por rutenio con ligandos AZARYPHOS: síntesis de indoles

En nuestro grupo de investigación también se ha descrito la cicloisomerización de *o*-etinilanilinas catalizada por un complejo de rutenio comercial para la formación de indoles (Esquema 14).³¹ La presencia de piridina es crucial para favorecer la transferencia protónica del proceso.



Esquema 14. Cicloisomerización de alquinilanilinas catalizada por Ru: síntesis de indoles

En el mismo trabajo también se estudiaron por primera vez las cicloisomerizaciones de alquinilamidas aromáticas para formar 1,2-dihidroisoquinolinas e isoquinolinonas con buenos rendimientos (Esquema 15).³¹

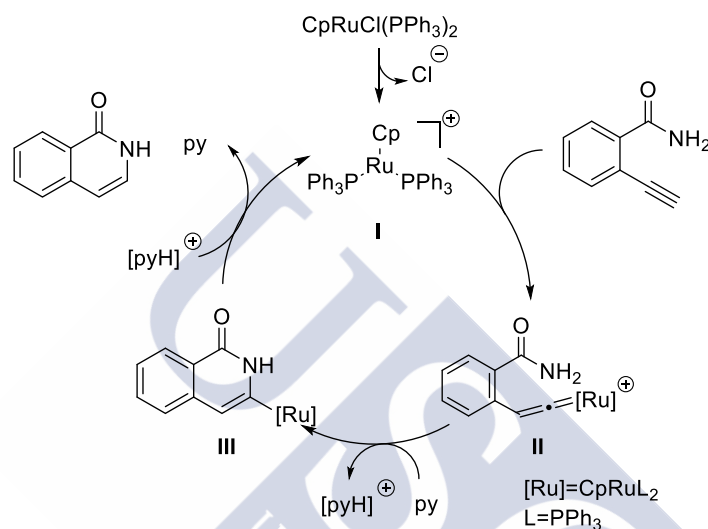


Esquema 15. Cicloisomerización de alquinilamidas catalizada por Ru: síntesis de isoquinolinonas

³⁰ Nair, R. N.; Lee, P. J.; Rheingold, A. L.; Grotjahn, D. B. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7992.

³¹ a) Varela-Fernández, A.; Varela, J. A.; Saá, C. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1933. (b) Varela-Fernández, A.; Varela, J. A.; Saá, C. *Synthesis*, **2012**, *44*, 3285.

Para explicar los resultados obtenidos se propuso el mecanismo representado en el Esquema 16. Comienza con la disociación del ión cloruro del precatalizador para generar la especie catalítica catiónica de rutenio **I**. Tras la coordinación del alquino e isomerización se formaría la especie vinilidénica catiónica de rutenio **II**. A continuación, el carbono electrófilo del vinilideno experimenta el ataque nucleófilo de la anilina/amida, con la captura de un protón por la piridina para dar la especie alquenil-rutenio **III**. Finalmente, la protonólisis del ligando heterocíclico con la sal de piridinio formada libera los correspondientes indoles/isoquinolinas y regenera la especie catalítica **I**.



Esquema 16. Mecanismo propuesto para la cicloisomerización de alquinilanilinas y alquinilamidas catalizada por Ru

En un estudio reciente de cálculos computacionales DFT llevado a cabo por el grupo de Bao³² se propone un nuevo papel para la piridina en la formación de la especie vinilidénica de rutenio. De las diferentes posibilidades estudiadas, los resultados más relevantes indican que una migración directa 1,2 de hidrógeno supone una barrera energética de 23.8 Kcal/mol mientras que la barrera energética para esa misma migración, asistida por piridina, es de solo 14.6 Kcal/mol, lo que hace probable que la formación del vinilideno tenga lugar a través de este segundo modo (Figura 7).

³² Ogunlana, A. A.; Zou, J.; Bao, X. J. *Organomet. Chem.* **2018**, 864, 160.

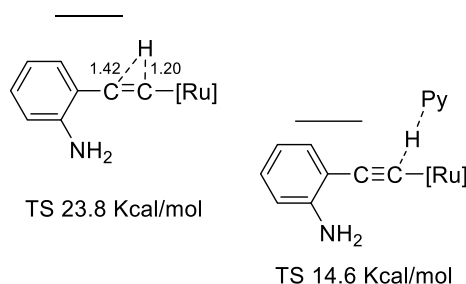
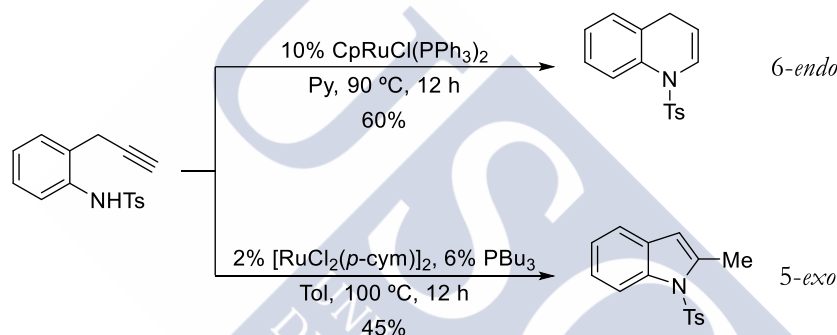


Figura 7. Barreras energéticas de los estados de transición para la formación de la especie vinilídénica de rutenio

Otro hecho destacable es que el complejo $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$ también cataliza la cicloisomerización de la 2-(2-propinil)tosilanilida en presencia de piridina para dar la dihidroisoquinolina de forma regioselectiva (ciclación 6-*endo*), mientras que el empleo de $[\text{Ru}(p\text{-cym)}\text{Cl}_2]_2/\text{PBu}_3$ como catalizador, en ausencia de piridina, da lugar regioselectivamente al indol mediante una ciclación 5-*exo* (Esquema 17).



Esquema 17. Cicloisomerización 6-*endo* y 5-*exo* de la 2-(2-propinil)tosilanilida catalizada por complejos de Ru^{II}

Esta regioselectividad también fue explicada por Bao³² que mostró que, en presencia del catalizador de $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$ en piridina, la cicloisomerización de la 2-(2-propinil)tosilanilida a través de una migración directa 1,2 de hidrógeno requeriría sobrepasar una barrera energética de 28.3 Kcal/mol para generar el vinilideno de rutenio. Sin embargo, el proceso de migración asistido por la piridina supondría una barrera energética de tan solo 15.4 Kcal/mol (Figura 8). Por otro lado, la ciclación alternativa 5-*exo* requeriría superar una barrera energética de 24.8 Kcal/mol.

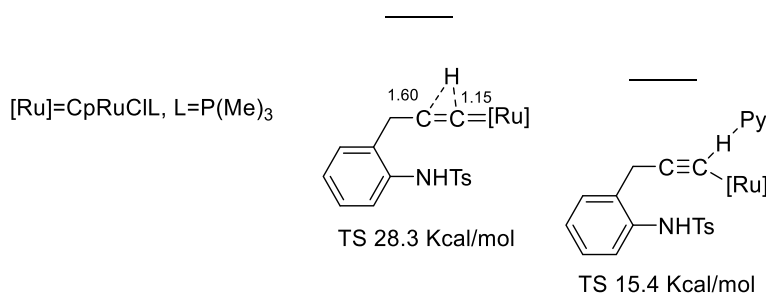


Figura 8. Barreras energéticas para la formación del vinilideno de Ru en la 2-(2-propinil)tosilanilida

En cuanto a la ciclación 5-*exo* en presencia del catalizador $[\text{Ru}(p\text{-cym})\text{Cl}_2]_2$ y PBU_3 , la especie catalíticamente activa se formaría al coordinarse las fosfinas y desplazar al ligando cimenol $[\text{Ru}']=\text{RuCl}_2\text{L}_2$. El estado de transición para la ciclación 5-*exo* al 2-metilindol tiene una barrera energética de 17.2 Kcal/mol mientras que el estado de transición de la ciclación 6-*endo* tiene una barrera de 28 Kcal/mol ($\Delta G^\ddagger=11$ Kcal/mol) y, por tanto, la ciclación 5-*exo* resulta cinéticamente favorable (Figura 9).

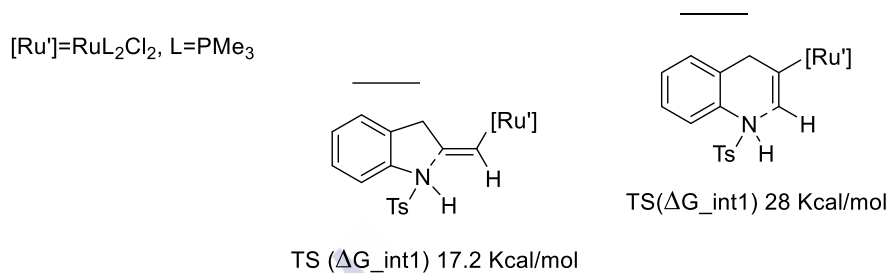


Figura 9. Barreras energéticas de la ciclación 5-*exo* frente a la ciclación 6-*endo*

2. HETEROCICLOS NITROGENADOS DE SIETE MIEMBROS





2.1 Actividad biológica de azaheterociclos de siete miembros

Los compuestos heterocíclicos nitrogenados de siete miembros son objetivos sintéticos de gran importancia por su presencia en numerosos compuestos naturales y sintéticos bioactivos. Diversos estudios ponen de manifiesto sus importantes propiedades tales como su gran actividad como neurolépticos y neurotrópicos.³³

Las 1-, 2- y 3-benzazepinas son compuestos que poseen un anillo heterocíclico nitrogenado de siete miembros fusionado con un anillo aromático. En concreto, las 3-benzazepinas, presentes en un gran número de alcaloides y compuestos sintéticos con actividad biológica, son agonistas o antagonistas D₁, lo que está relacionado con el efecto activador de la dopamina. A continuación se muestran diferentes ejemplos (Figura 10).

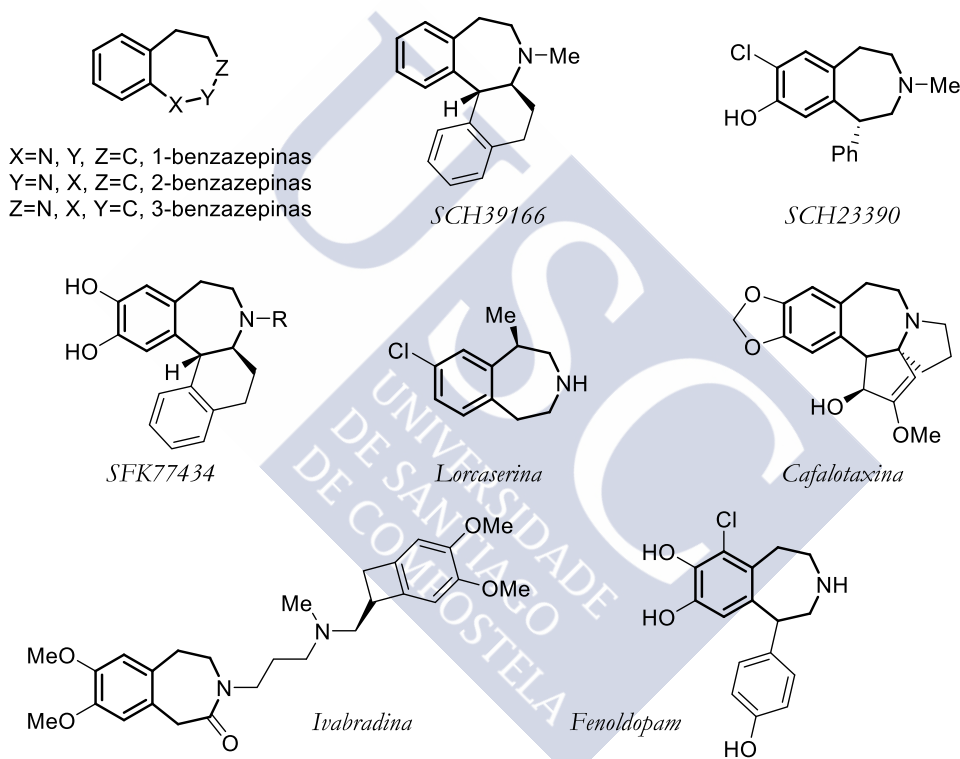


Figura 10. Compuestos bioactivos con núcleos de 3-benzazepina presentes en su estructura

La *SCH39166* fue desarrollada por Berger y colaboradores en 1989 con el objetivo de mejorar la selectividad de los receptores D₁ y D₂.³⁴ Las series *SCH* y *SFK* han sido probadas e identificadas por su potencial terapéutico en diferentes trastornos neurológicos y

³³ Zhang, A.; Neumeyer, L. J.; Baldessarini, J. R. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 274.

³⁴ Berger, J. G.; Chang, W. K.; Clader, J. W.; Hou, D.; Chipkin, R. E.; Mcphail, A. T. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1913.

de tipo psiquiátrico, incluyendo la enfermedad de Parkinson³⁵ y la adicción a la cocaína³⁶ (agonistas D₁), así como la psicosis, la epilepsia o la obesidad³⁷ (antagonistas D₁). La *Lorcaserina* es un medicamento indicado para la obesidad,³⁸ la (-)-*Cefalotaxina* mostró efectos neurolépticos mientras que algunos derivados tipo éter tienen actividades antileucémicas.³⁹ La *Ivabradina* se emplea en el tratamiento sintomático de la angina de pecho⁴⁰ y el *Fenoldopam* como agente antihipertensivo.⁴¹

2.2 Métodos generales de síntesis

Dado el interés farmacológico de las 3-benzazepinas, su síntesis ha sido profundamente estudiada a lo largo de los últimos años. La mayoría de las estrategias utilizadas implican reacciones intramoleculares de ciclación como alquilaciones de Friedel-Crafts mediadas por ácidos de Lewis,⁴² ciclaciones radicalarias,⁴³ condensaciones⁴⁴ y ciclaciones con ruptura oxidante.⁴⁵ Recientemente se ha descrito una secuencia sintética tándem muy efectiva en la que un anillo de isoquinolina experimenta una oxidación C-H seguida de una expansión al anillo de siete eslabones.⁴⁶

³⁵ a) Braun, A.; Fabbrini, G.; Mouradian, M. M.; Serrati, C.; Barone, P.; Chase, T. N. *J. Neural. Transm.* **1987**, *68*, 41. b) Gnanalingham, K. K.; Erol, D. D.; Hunter, A. J.; Smith, L. A.; Jenner, P.; Marsden, C. D. *Psychopharmacology* **1995**, *117*, 275.

³⁶ Cunningham, K. A.; Anastasio, N. C.; Fox, R. G.; Stutz, S. J.; Bubar, M. J.; Swinford, S. E.; Watson, C. S.; Gilbertson, S. R.; Ricer, K. C.; Rosenzweig-Lipson, S.; Moeller, J. C. *ACS Chem. Neurosci.* **2013**, *4*, 110.

³⁷ Coffin, V. L. WO Patent 19990301, **1999**.

³⁸ Fish, V. P.; Brown, D. A.; Evrad, E.; Roberts, R. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1871.

³⁹ a) Huang, L.; Xue, Z. *Cephalotaxus alkaloids*. In *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*; Brossi, A., Ed.; Academic Press: New York, 1984, *23*, pp 157–226. b) Jalil Miah, M. A.; Hudlicky, T.; Reed, J. W. *Cephalotaxus Alkaloids*. In *The Alkaloids: Chemistry and Biology*; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: San Diego, **1998**, *51*, pp 199–269.

⁴⁰ Tardif, J.-C.; Ford, I.; Tendera, M.; Bourassa, M. G. *Eur. Heart J.* **2005**, *26*, 2529.

⁴¹ Murphy, M. B.; Murray, C.; Shorten, G. D. N.; *Engl. J. Med.* **2001**, *345*, 1548. b) Oliver, W. C.; Nuttall, G. A.; Cherru, K. J.; Decker, P. A.; Bower, T.; Ereth, M. H. *Anesth. Analg.* **2006**, *103*, 833.

⁴² a) Li, W. D.-Z.; Wang, X.-W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1211. b) Kargbo, R. B.; Sajjadi-Hashemi, Z.; Roy, S.; Jin, X.; Herr, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2018. c) Burbaum, B. W.; Gilson, C. A. III; Aites, S.; Estrada, S. A.; Sengupta, D.; Smith, B.; Rey, M.; Weigl, U. WO Patent 2005019179, **2005**.

⁴³ Kamikura, A.; Taguchi, Y.; Omata, Y.; Hagihara, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4996.

⁴⁴ a) Husain, S. M.; Fröhlich, R.; Schepmann, D.; Wünsch, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2788. b) Para condensaciones en sistemas rígidos, ver: O'Donell, J. C.; Singer, A. R.; Brubaker, D. J.; McKinley, D. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5756.

⁴⁵ Chang, M.-Y.; Chan, C.-K.; Liu, S.-Y.; Hsu, R.-T. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10272.

⁴⁶ Gini, A.; Bamberger, J.; Luis-Barrera, J.; Zurro, M.; Mas-Ballesté, R.; Alemán, J.; Mancheño, O. G. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 4049.

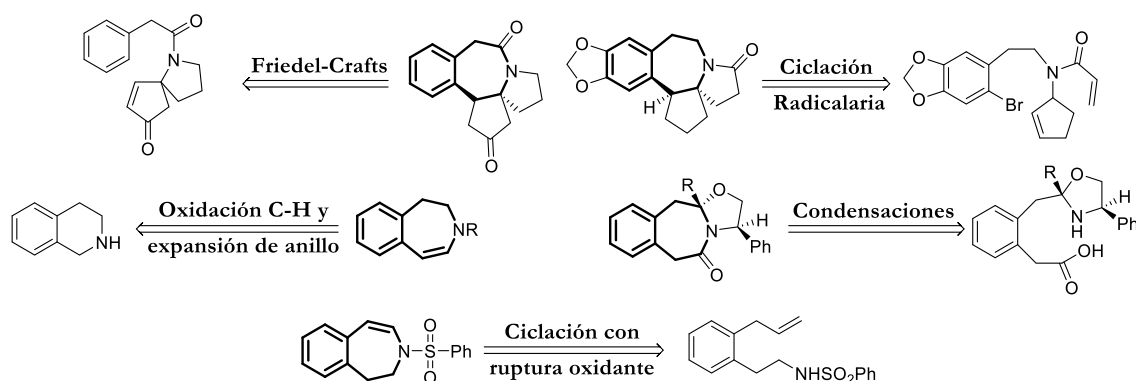


Figura 11. Métodos clásicos generales de síntesis de 3-benzazepinas

Además de las metodologías clásicas se han descrito ciclaciones catalizadas por metales de transición como reacciones de Heck,⁴⁷ una gran variedad de reacciones de hidroamidación y dos ejemplos de procesos intermoleculares.⁴⁸

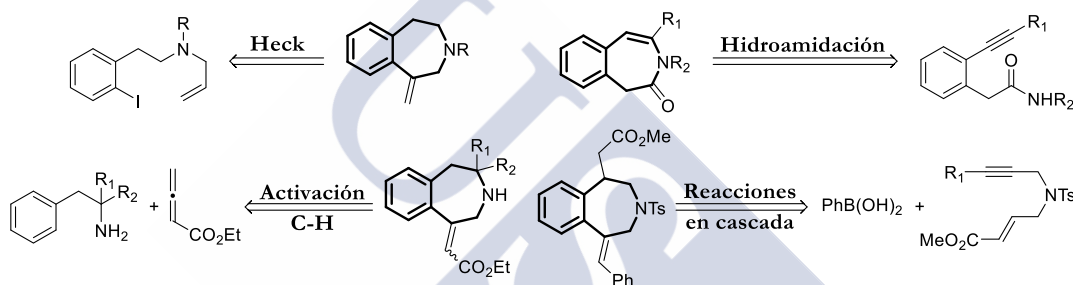


Figura 12. Métodos catalíticos generales de síntesis de 3-benzazepinas

La mayoría de este tipo de estrategias permite el acceso a las correspondientes 3-benzazepinonas, mientras que el acceso directo a las correspondientes aminas está menos explorado.⁴⁹ En el presente trabajo de tesis nos fijaremos en las estrategias sintéticas catalizadas por metales de transición.

2.3 Antecedentes

Las estrategias que implican la formación de enlaces C-N catalizadas por metales de transición ofrecen ventajas en comparación con los métodos clásicos para la síntesis de heterociclos, como son, las condiciones suaves de reacción y el empleo de sustancias de

⁴⁷ a) Donets, A. P.; Van der Eycken, V. E. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3017. b) Stewart, S. G.; Heath, C. H.; Ghisalberti, E. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1934.

⁴⁸ Para estrategias intermoleculares de síntesis, ver: a) Rodríguez, A.; Albert, J.; Ariza, X.; Garcia, J.; Granell, J.; Farras, J.; La Mela, A.; Nicolas, E. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 9578. b) Claraz, A.; Serpier, F.; Darses, S. *ACS Catal.* **2017**, 7, 3410.

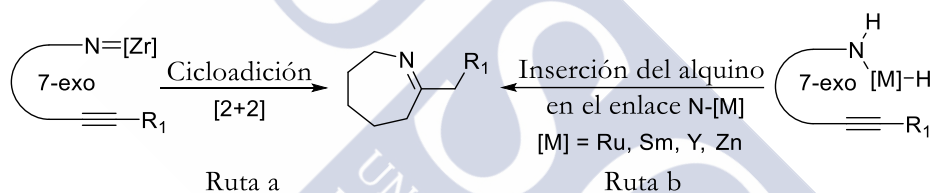
⁴⁹ Rodríguez, A.; Albert, J.; Ariza, X.; Garcia, J.; Granell, J.; Farras, J.; La Mela, Andrea.; Nicolas, E. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 9578.

partida fácilmente accesibles.⁵⁰ Por ejemplo, las hidroaminaciones e hidroamidaciones intramoleculares de alquinos constituyen un método sencillo de acceso a azaheterociclos.^{30, 31, 51} Sin embargo, la síntesis de anillos nitrogenados de siete miembros no ha sido tan explorada debido principalmente a un relativo escaso número de catalizadores de metales de transición desarrollados para estas reacciones.⁵²

Dos mecanismos generales han sido considerados para clasificar este tipo de reacciones de hidroaminación:^{30, 31, 51} a través de la amina y a través del alquino.

2.3.1 Reacciones de hidroaminación a través de la amina

Este tipo de reacciones se inicia mediante una activación NH e implica la participación de especies imido-zirconio, las cuales dan lugar a iminas cíclicas a través de una cicloadición $[2+2]$ entre el triple enlace C-C y el doble enlace de las especies N-Zr (Ruta a, Esquema 18).⁵³ También puede iniciarse a través de la formación de intermedios tipo $[\text{M}]$ -amido de rutenio, samario, ytrio y zinc seguido de la inserción del triple enlace C-C al centro metálico en el enlace $\text{N}-[\text{M}]$ (Ruta b, Esquema 18).⁵⁴



Esquema 18. Esquema general para la síntesis de heterociclos nitrogenados de siete miembros a través de la activación N-H

En el 2000 el grupo de Mitsudo, desarrolló un procedimiento eficiente para la hidroaminación intramolecular de alquilaminas empleando $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ tanto para la formación de anillos de cinco como de seis miembros acíclicos o benzofusionados. Sin embargo, el resultado obtenido para la formación de anillos de siete miembros no fue tan bueno, obteniendo como productos una mezcla de imina/amina con un bajo rendimiento (Esquema 19).^{54a}

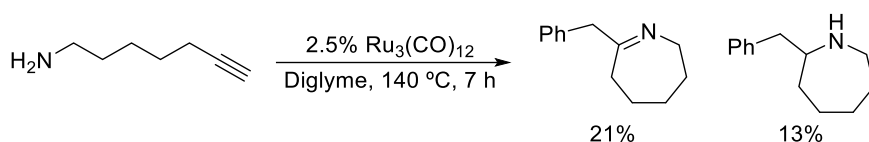
⁵⁰ Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127. b) Kotschy, A.; Timári, G. *Heterocycles from Transitions Metal Catalysis: Formation and Functionalization*, Springer, Dordrecht, **2005**. c) S'Souza, D. M.; Müller, T. J. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1095. d) Gulevich, A.; Dudnik, S.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3084.

⁵¹ a) Müller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795.

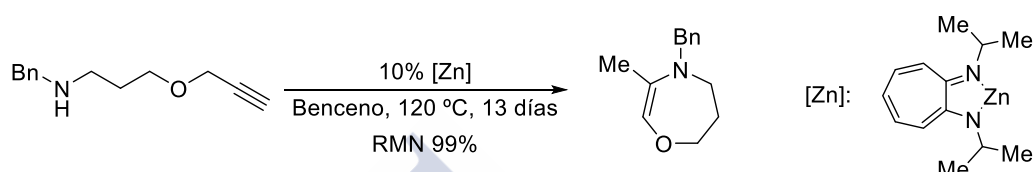
⁵² Huang, L.; Arndt, K.; Gooßen, K.; Heydt, H.; Gooßen, L. *J. Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2596.

⁵³ Kim, H.; Livinghouse, T.; Lee, P. H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2525.

⁵⁴ a) Kondo, T.; Okada, I.; Suzuki, T.; Mitsudo, T. J. *Organomet. Chem.* **2001**, 622, 149. b) Hong, S.; Marks, T. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 673. c) Zulys, A.; Dochnahl, M.; Hollman, D.; Löhnwitz, K.; Herrmann, J.-S.; Roesky, P. W.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7794. d) Kim, H.; Livinghouse, J. H.; Shim, J. H.; Lee, S. G.; Lee, P. H. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 701.

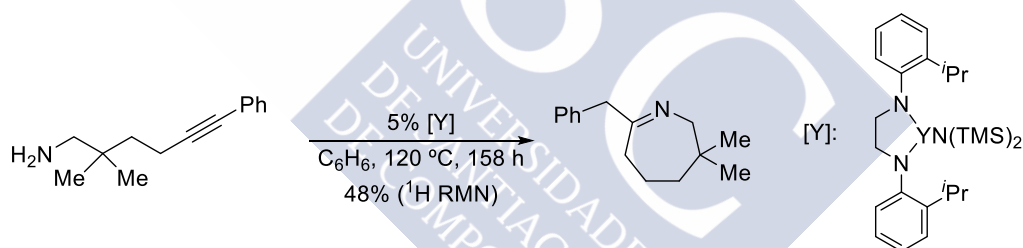
Esquema 19. Síntesis de azepinas catalizada por $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$

En 2005 Roesky y Blechert desarrollaron un nuevo catalizador homogéneo de zinc que resultó ser altamente eficiente y tolerante a una gran variedad de grupos funcionales. Sin embargo, a pesar de que el rendimiento por RMN es excelente, el tiempo de reacción se prolongó durante 13 días (Esquema 20).^{54c}



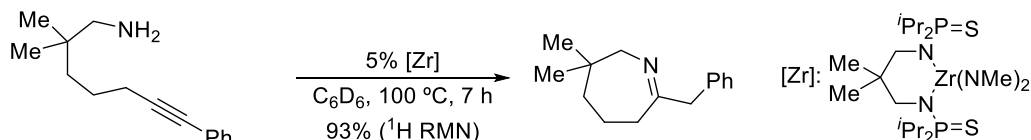
Esquema 20. Síntesis de azepinas catalizada por Zn

En 2006 Livinghouse y Lee emplearon la catálisis de itrio para llevar a cabo ciclaciones intramoleculares de alquínilaminas. Otra vez las ciclaciones 5- y 6-*exo* funcionan de forma eficiente en tiempos relativamente cortos de reacción; sin embargo, la ciclación 7-*exo-dig* es muy lenta con rendimientos moderados de reacción (Esquema 21).^{54d}



Esquema 21. Síntesis de azepinas catalizada por Y

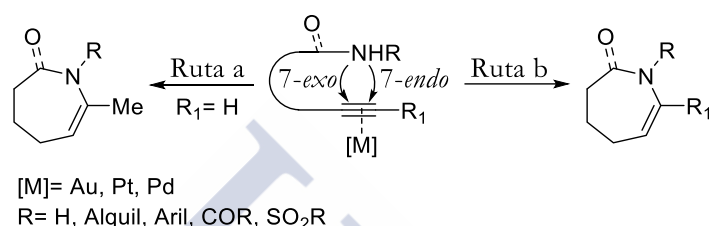
En 2008 Livinghouse y Lee demostraron que especies de Zr^{IV} generadas *in situ*, a partir de la combinación de $\text{Zr}(\text{NMe}_2)_4$ con ligandos tipo NPS, son capaces de efectuar hidroaminaciones intramoleculares de alquínilaminas con buenos rendimientos a través de ciclaciones tipo 5-, 6- y 7-*exo-dig* (Esquema 22).⁵³



Esquema 22. Síntesis de azepinas catalizada por Zr

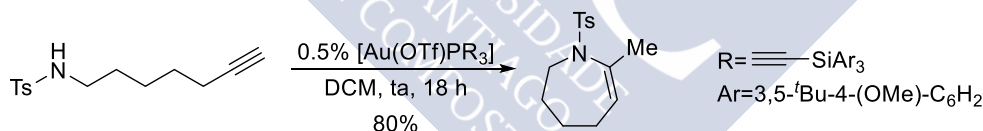
2.3.2 Reacciones de hidroaminación/hidroamidación a través del alquino

La coordinación π del triple enlace C-C al centro metálico ha sido propuesta para la ciclación 7-*exo-dig* catalizada por Au de alquiniltosilamidas terminales (Ruta a, Esquema 23),⁵⁵ para la formación de oxazepinas y diazepanonas a través de reacciones catalizadas por Au y Pt en ciclaciones de tipo 7-*endo-dig* de alquinilsulfonamidas y diinamidas,⁵⁶ y para la formación de benzazepinonas a través de reacciones catalizadas por Pt y Au en ciclaciones de tipo 7-*endo-dig* de (*o*-alquinil)fenilacetamidas⁵⁷ (Ruta b, Esquema 23).



Esquema 23. Esquema general para la síntesis de azaheterociclos de siete miembros a través de la activación π del alquino

Sawamura describió la formación de azepinas a partir de sulfonamidas como sustancias de partida y la combinación de Au^I-trietilfosfina como sistema catalítico (Esquema 24).⁵⁵ La reacción ocurre a través una hidroaminación intramolecular 7-*exo-dig* en tiempos de reacción relativamente cortos y tolera tanto sustratos acíclicos como benzofusionados.



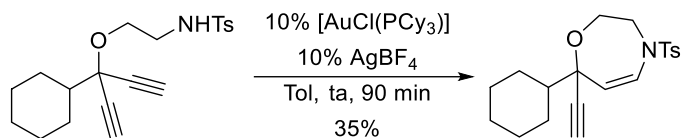
Esquema 24. Síntesis de azepinas catalizada por Au

En 2009 Czekelius logró la ciclación 7-*endo-dig* de alquiniltosilamidas a oxazepinas con bajos rendimientos y conversiones moderadas/bajas empleando la combinación [AuCl(PCy₃)]/AgBF₄ (Esquema 25).^{56a}

⁵⁵ Ito, H.; Harada, T.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 951.

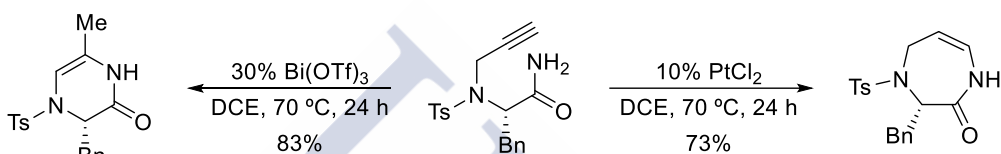
⁵⁶ a) Wilckens, K.; Uhlemann, M. Czekelius, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 13323. b) Girard, A.-L.; Enomoto, T.; Yocouchi, S.; Tsukano, C.; Takemoto, Y. *Chem. Asian. J.* **2011**, 6, 1321.

⁵⁷ a) Yu, Y.; Stephenson, G. A.; Mitchell, D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3811. b) Wu, J.; Jiang, Y.; Dai, W.-M. *Synlett* **2009**, 1162. c) Zhang, L.; Ye, D.; Zhou, Y.; Liu, G.; Feng, E.; Jiang, H.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3671. d) Tsukano, C.; Yocouchi, S.; Girard, A.-L.; Kuribayashi, T.; Sakamoto, S.; Enomoto, T.; Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 6074.



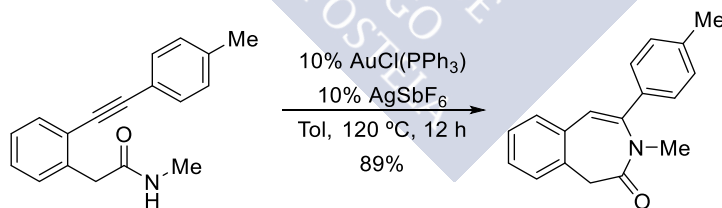
Esquema 25. Síntesis de oxazepinas catalizada por Au

En 2011 Takemoto desarrolló un protocolo que le permitía diferenciar entre la ciclación 6-*exo*-dig y la ciclación 7-*endo*-dig al cambiar el metal. Mientras que el Bi(OTf)₃ daba lugar a la ciclación 6-*exo*-dig, el PtCl₂ proporcionó la ciclación 7-*endo*-dig (Esquema 26).^{56b} El mecanismo transcurrió a través de una ciclación directa por ataque del nitrógeno de la amida al alquino activado, al descartarse mediante pruebas de deuteración la formación del vinilideno metálico.



Esquema 26. Síntesis de pirazinonas y diazepinonas catalizada por Bi y Pt

Otro ejemplo interesante de ciclación catalizada por metales de transición ha sido descrito en el grupo de Liu para la formación de 3-benzazepinonas mediante la hidroamidación regioselectiva de 2-(1-alquínil)fenilacetamidas en presencia de Au(PPh₃)/AgSbF₆ como catalizador (Esquema 27).^{57c} Este método permite la ciclación 7-*endo*-dig sobre alquinos sustituidos con sustituyentes alquilo y arilo. Previamente, el grupo de Mitchell había descrito una hidroamidación semejante catalizada por Pd, aunque en este caso solo aplicable a compuestos con sustituyentes alquilo en el alquino.^{57a}



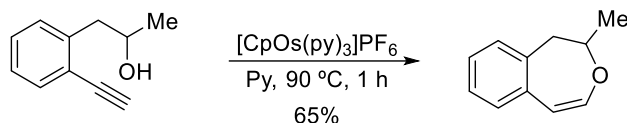
Esquema 27. Síntesis de 3-benzazepinonas catalizada por Au

2.3.3 Otras heterociclaciones

Previamente, en nuestro grupo de investigación se describió la cicloisomerización 7-*endo* de alquinoles tris-homopropargílicos aromáticos a 3- y 2-benzoxepinas (Esquema 28).⁵⁸ El proceso de hidroeterificación *anti*-Markovnikov tuvo lugar de forma eficiente, empleando

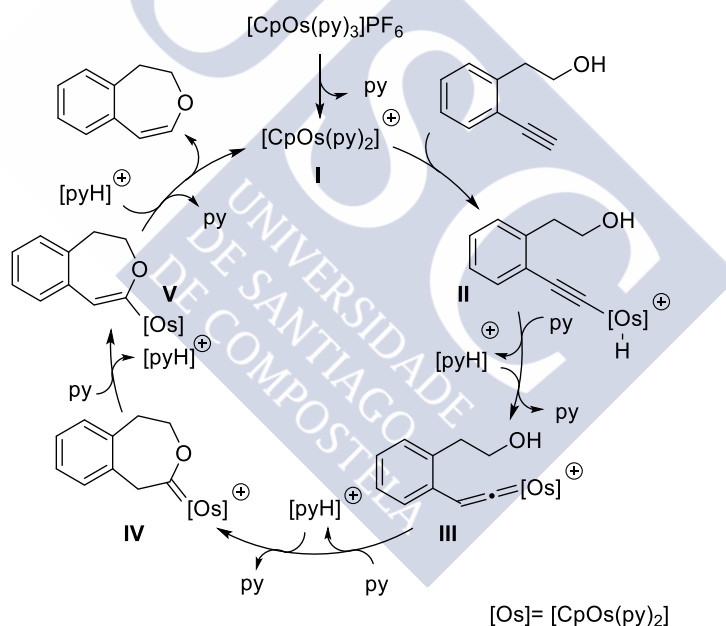
⁵⁸ Varela-Fernández, A.; García-Yebra, C.; Varela, J. A.; Esteruelas, A. M.; Saá, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *45*, 4278.

el catalizador catiónico $[\text{CpOs}(\text{py})_3]\text{PF}_6$, que resultó ser más eficaz que una serie de catalizadores de Ru, Rh y W.



Esquema 28. Cicloisomerización de (*o*-alquínil)fenetilalcoholes a 3-benzoxepinas catalizada por Os

Desde el punto de vista mecanístico, inicialmente se formaría la especie catiónica catalíticamente activa **I** por disociación de un ligando piridina. La adición oxidante del C-H del alquino terminal al centro metálico formaría el intermedio H-[Os^{IV}]-alquínilo **II**.⁵⁹ La captura del hidruro como protón por la piridina seguido de la reprotonación del C_β daría la especie Os-vinilideno **III**. A continuación, el hidroxilo atacaría intramolecularmente al carbono electrófilo para generar el intermedio 2-oxacicloalquiliden de osmio **IV** que, en presencia de piridina, evolucionaría a la especie de alquenil-Os **V**. Finalmente, la protonólisis liberaría la 3-benzoxepina y se regeneraría la especie catalíticamente activa **I** (Esquema 29).



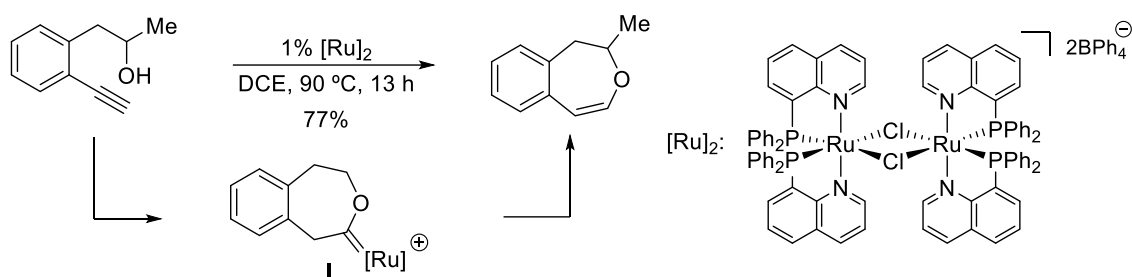
Esquema 29. Mecanismo propuesto para la síntesis de 3-benzoxepinas catalizada por Os

Recientemente, el grupo de Wen describió que las mismas 3-benzoxepinas también pueden ser formadas de forma eficiente empleando catalizadores de rutenio (Esquema 30).⁶⁰ El catalizador empleado es un complejo dimérico de Ru, con ligandos tipo NP

⁵⁹ a) Baya, M.; Crochet, P.; Esteruelas, M. A. Gutiérrez-Puebla, E.; López, A. M.; Modrego, J.; Oñate, E.; Vela, N. *Organometallics* **2000**, *19*, 2585. b) Baya, M.; Crochet, P.; Esteruelas, M. A. Gutiérrez-Puebla, E.; López, A. M.; Modrego, J.; Oñate, E. *Organometallics* **2001**, *20*, 4291.

⁶⁰ Cai, T.; Yang, Y.; Li, W.-W.; Qin, W.-B.; Wen, T. B. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 1606.

(quinolilfosfina), que permite acceder a los anillos de 8 eslabones con muy buenos rendimientos. Además, se aisló el oxaciclocarbeno de siete miembros, que pudo demostrarse como el intermedio clave de esta transformación.



Esquema 30. Cicloisomerización de (*o*-alquínil)fenetilalcoholes catalizada por Ru



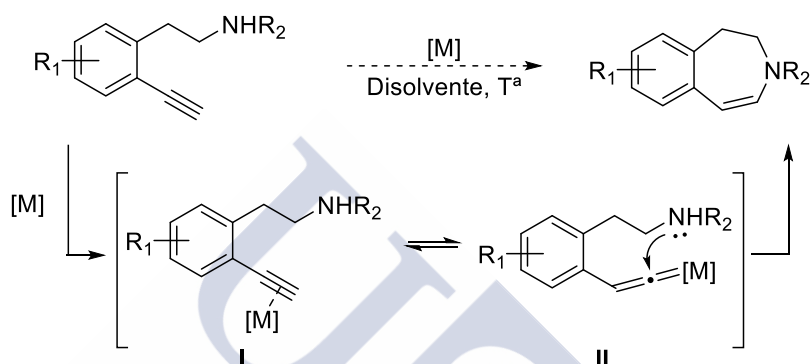


3. OBJETIVO



Dada la gran relevancia de los núcleos 3-benzazepínicos, por su presencia en una gran cantidad de fármacos y productos naturales bioactivos y a la relativa falta de estrategias sintéticas catalizadas por metales de transición, nuestro primer objetivo de esta tesis se centró en la búsqueda de nuevas rutas catalíticas de acceso a dichos núcleos.

Dada la experiencia del grupo en la formación y estudios de reactividad de intermedios vinilidénicos metálicos (Ru, Os), nos propusimos explorar condiciones de hidroaminación/hidroamidación de (*o*-etinil)fenetilamin(d)as regioselectivas *7-endo* (hidroamin(d)aciones *anti*-Markovnikov) conducentes a 3-benzazepinas.



Esquema 31. Planteamiento inicial para el acceso a las 3-benzazepinas a través de intermedios vinilidénicos metálicos



4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS





4.1 Estudios iniciales de ciclación

Para el estudio de las reacciones de hidroamina(da)ción se prepararon las alquinilamidas y alquinilaminas representadas en la Figura 13 mediante secuencias sintéticas sencillas.

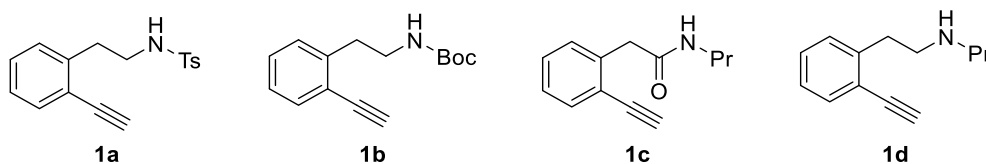
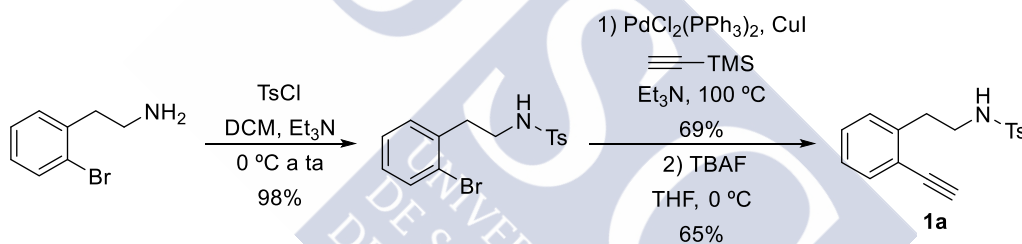


Figura 13. Alquinilamidas y alquinilaminas empleadas en las reacciones de hidroamina(da)ción

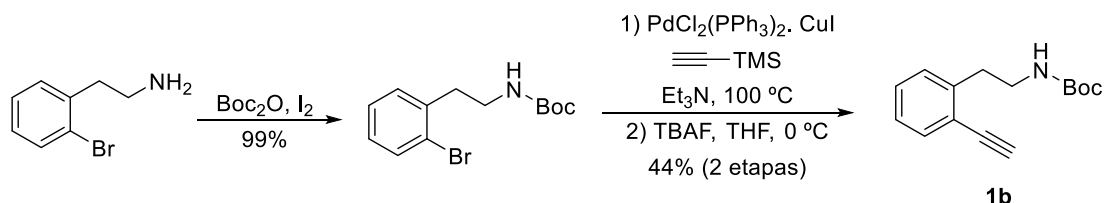
4.1.1 Síntesis de las alquinilamidas y alquinilaminas 1a-1d

La síntesis de la tosilamida **1a** se realizó según la secuencia de tres pasos indicada en el Esquema 32, que consistió en la tosilación de la *o*-bromofenetilamina, seguido de un acoplamiento cruzado de Sonogashira con trimetilsililacetileno catalizado por paladio y la desililación final con TBAF. Se obtuvo la tosilamida **1a** con un moderado rendimiento global.



Esquema 32. Síntesis de la tosilamida **1a**

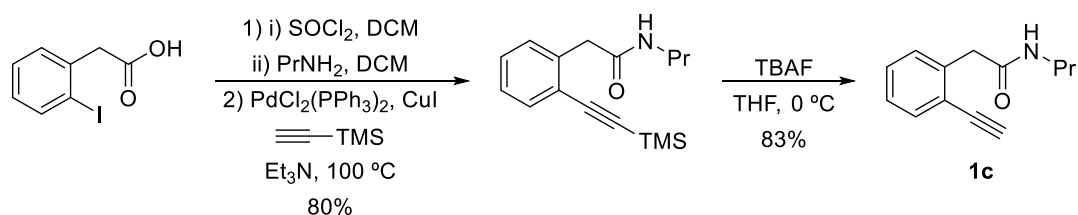
La síntesis del carbamato **1b** se realizó según la secuencia de tres pasos indicada en el Esquema 33, de forma similar a la tosilamida **1a**. Comenzó con la protección de la *o*-bromofenetilamina con el dicarbonato de di-*tert*-butilo, seguido de la reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira con trimetilsililacetileno catalizado por paladio y la desililación final del alquino. Se obtuvo el carbamato **1b** con un moderado rendimiento global.



Esquema 33. Síntesis del carbamato **1b**

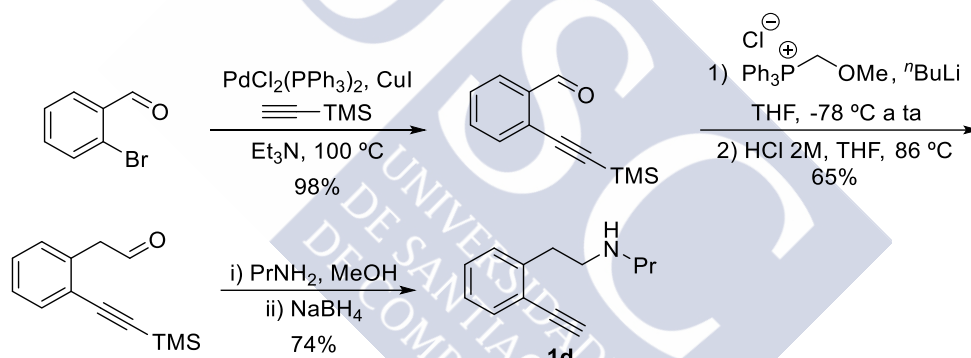
La síntesis de la fenilacetamida **1c** se realizó según la secuencia de cuatro pasos a partir del ácido *o*-yodofenilacético indicada en el Esquema 34. Tras la formación inicial de la fenilacetamida a partir de la condensación del cloruro de ácido con la propilamina se sometió

a una reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira con trimetilsililacetileno catalizada por paladio seguido de desililación. Se obtuvo la fenilacetamida **1c** con buen rendimiento global.



Esquema 34. Síntesis de la fenilacetamida **1c**

La secuencia sintética para la síntesis de la alquinilamina **1d** se representa en el Esquema 35, que comienza con una reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira del 2-bromobenzaldehído con trimetilsililacetileno catalizado por paladio. La posterior reacción de Wittig sobre el (*o*-trimetilsililetilnil)benzaldehído seguida de la hidrólisis del viniléter intermedio permite homologar la cadena a homobenzaldehído. La aminación reductora final da lugar a la amina libre **1d** con un rendimiento global del 45% en las tres etapas.

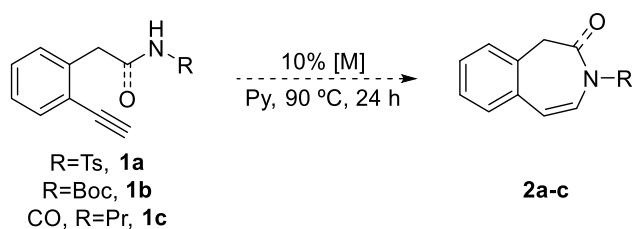


Esquema 35. Síntesis de la alquinilamina **1d**

4.1.2 Estudios de ciclación sobre la tosilamida **1a**, el carbamato **1b** y la fenilacetamida **1c**

Se comenzaron las pruebas catalíticas con la tosilamida **1a** ya que este tipo de amida había dado buenos resultados en la ciclación 5- y 6-*endo* catalizada por vinilidenos de rutenio (Tabla 1).³¹

Tabla 1. Estudios iniciales de ciclación sobre la tosilamida **1a**, el carbamato **1b** y la fenilacetamida **1c** con catalizadores metálicos.^a



Entrada	Sustrato de partida	Catalizador	Producto
1	1a	CpRuCl(PPh ₃) ₂	MC
2	1a	[CpOs(py) ₃]PF ₆	MC
3	1b	CpRuCl(PPh ₃) ₂	SP
4	1b	[CpOs(py) ₃]PF ₆	SP
5	1c	CpRuCl(PPh ₃) ₂	SP
6	1c	[CpOs(py) ₃]PF ₆	SP

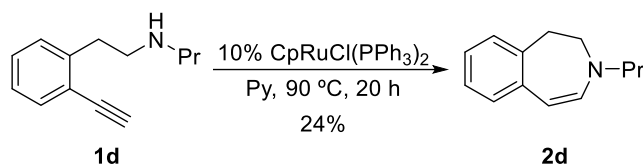
^a Condiciones de reacción: 0.17 mmol de **1**, 10 mol% de catalizador en 1.6 mL de piridina bajo atmósfera de argón en tubo sellado a 90 °C durante 24 h. MC: mezcla compleja. SP: sustancia de partida.

Así, el calentamiento de una disolución de **1a** en piridina empleando el catalizador neutro de rutenio CpRuCl(PPh₃)₂ dio lugar a una mezcla compleja de reacción (Tabla 1, entrada 1). Cuando se empleó como catalizador el complejo catiónico de osmio [CpOs(py)₃]PF₆, que previamente había demostrado ser muy efectivo en la cicloisomerización de alquinoles para la formación de benzoxepinas,⁵⁸ también se observó una mezcla compleja de reacción (Tabla 1, entrada 2). Cuando se empleó el carbamato **1b** y la fenilacetamida **1c** en las mismas condiciones de reacción se recuperaron las sustancias de partida inalteradas (Tabla 1, entradas 3-6).

Ante la falta de reactividad en las amidas se pensó en incrementar la nucleofilia del nitrógeno dado que el proceso de cicloisomerización requeriría de una adición nucleófila al carbono electrofílico del vinilideno. Para ello se pensó en el empleo de alquinilaminas.

4.1.3 Estudios de ciclación sobre la alquinilamina **1d**

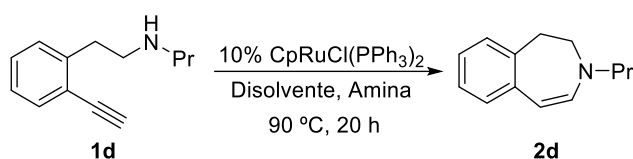
El calentamiento de una disolución de la alquinilamina **1d** en piridina en presencia del complejo neutro de rutenio CpRuCl(PPh₃)₂ dio lugar a la 3-benzazepina **2d** (3-propil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]azepina) con un 24% de rendimiento tras 20 horas de reacción (Esquema 36).



Esquema 36. Ciclación de la alquinilamina **1d** catalizada por Ru: formación de la 3-benzazepina **2d**

Tras este primer resultado esperanzador evaluamos la influencia del disolvente/amina en el medio de reacción (Tabla 2).

Tabla 2. Influencia del disolvente/amina en la ciclación de la alquilamina **1d**.^a



Entrada	Disolvente	Amina	3-Benzazepina 2d ^b
1	Py	---	24%
2	Tol	Py	20%
3	Tol	2-Picolina	13%
4	Tol	2,4,6-Colidina	Trazas
5	Tol	---	Trazas

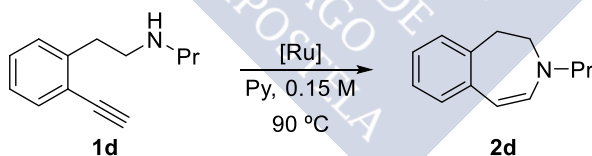
^a Condiciones de reacción: 0.17 mmol de **1d**, 10 mol% de CpRuCl(PPh₃)₂, 1 eq de amina, 1.6 mL de disolvente bajo atmósfera de argón en tubo sellado a 90 °C durante 20 h. ^b Rendimientos aislados.

El empleo de cantidades estequiométricas de piridina en tolueno causó una ligera disminución del rendimiento (Tabla 2, entrada 2). Asimismo, el empleo de derivados de piridina sustituidos como la 2-picolina o la 2,4,6-colidina (bases impedidas no coordinantes) dio lugar también a un descenso del rendimiento (Tabla 2, entradas 3 y 4). Por último, la reacción llevada a cabo en tolueno en ausencia de piridina dio lugar únicamente a trazas del producto (Tabla 2, entrada 5). Con los resultados obtenidos se deduce que la presencia de la piridina como disolvente es beneficiosa para la reacción, no solo por su efecto como base sino posiblemente como ligando sobre especies intermedias catalíticas de rutenio.

4.2 Optimización

El primer factor analizado fue el catalizador de rutenio (Tabla 3).

Tabla 3. Optimización del catalizador de Ru.^a



Entrada	Catalizador	t (h)	3-Benzazepina 2d ^e
1	CpRuCl(PPh ₃) ₂	24	24%
2 ^b	CpRuCl(PPh ₃) ₂	3	18%
3 ^c	CpRuCl(PPh ₃) ₂ /KPF ₆	24	12%
4	[CpRu(py) ₃]PF ₆	24	Trazas
5	[Cp ^N Ru(CH ₃ CN) ₂]PF ₆	5	14%
6 ^d	[CpRu(CH ₃ CN) ₃]PF ₆ /Bipy ^d	24	SP
7	CpRuCl(cod)	6	MC
8	Cp [*] RuCl(PPh ₃) ₂	6	20%
9	Cp [*] RuCl(cod)	6	27%+ SP

^a Condiciones de reacción: 0.25 mmol de **1d**, 10 mol% de catalizador, 1.6 mL de piridina bajo atmósfera de argón en tubo sellado a 90 °C. ^b 120 °C. ^c Formación del catalizador catiónico de rutenio *in situ*. ^d Bipy: 5,5'-Bid(trifluorometil)-2,2'-bipiridina y DMF como disolvente. ^e Rendimientos aislados.

La reacción transcurrió más rápido a 120 °C aunque el rendimiento disminuyó ligeramente, lo que sugiere una cierta inestabilidad de la 3-benzazepina a temperaturas

elevadas (Tabla 3, entrada 2). Con el uso de complejos catiónicos de rutenio, tanto el generado *in situ* (Tabla 3, entrada 3) como los preformados (Tabla 3, entradas 4 y 5), no mejoró el rendimiento de la reacción. La combinación de $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6/\text{Bipy}$, recientemente descrita para la hidratación *anti*-Markovnikov de alquinos,⁶¹ resultó infructuosa (Tabla 3, entrada 6). Se varió el carácter electrónico de los ligandos L sobre complejos CpRu al pasar de emplear dos ligandos trifenilfosfina a un ligando más lábil de tipo olefínico como el ciclooctadieno. Se obtuvo una mezcla compleja de productos tras 6 horas (Tabla 3, entrada 7). También se varió la naturaleza del ligando Cp, haciéndolo más rico electrónicamente y estéricamente más voluminoso como el pentametilado Cp*, de manera que pudiera ser desplazado con menor facilidad del metal. En este caso, la reacción transcurrió en 6 horas para dar una mezcla compleja de productos que no se identificó, en la que **2d** se pudo aislar con un bajo 20% de rendimiento (Tabla 3, entrada 8). Por último, con la combinación de las dos variantes con respecto al catalizador neutro de rutenio, empleando el Cp*RuCl(cod), se obtuvo un 27% de **2d** sin observarse la desaparición completa de la sustancia de partida (Tabla 3, entrada 9). Desafortunadamente, al aumentar el tiempo de reacción hasta 24 horas se obtuvo un 18% de **2d** en una mezcla compleja sin identificar, lo que probablemente indica una cierta descomposición de **2d** en el medio de reacción.

A continuación se evaluó el curso de la reacción en presencia de catalizadores de osmio (Tabla 4). Como ya se mostró en los antecedentes, los catalizadores de osmio resultaron muy efectivos en la reacción intramolecular de hidroeterificación de alquinos 7-*endo*.⁵⁸

⁶¹ Li, L.; Zeng, M.; Herzog, S. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7892.

Tabla 4. Optimización del catalizador entre los catalizadores de Os.^a

1d **2d**

Entrada	Catalizador	[1d]	3-Benzazepina 2d ^c
1	[CpOs(py) ₃] ₂ PF ₆	0.15 M	32%
2	[CpOs(py) ₃] ₂ PF ₆	0.05 M	51% (57%) ^d
3 ^b	[OsCl(<i>p</i> -cym)Ph(NHC)]	0.05 M	descomp.

^a Condiciones de reacción: 0.25 mmol de **1d**, 10 mol% de [CpOs(py)₃]₂PF₆ bajo atmósfera de argón en tubo sellado a 90 °C. ^b 10 mol% de AgBF₄ o AgOTf. ^c Rendimientos aislados. ^d Rendimiento por ¹H-RMN empleando trimetoxibenceno como patrón interno.

Cuando se empleó el complejo catiónico de osmio [CpOs(py)₃]₂PF₆ como catalizador se obtuvo un moderado 32% de rendimiento de **2d** (Tabla 4, entrada 1). De forma satisfactoria, al aumentar la dilución de **1d** se obtuvo un razonable 51% de rendimiento de **2d** aislado (Tabla 4, entrada 2). La reacción en presencia del catalizador catiónico de Os con ligandos NHC y sales de plata (AgBF₄ o AgOTf) resultó infructuosa por descomposición de **1d** (Tabla 4, entrada 3).

Tomando como referencia las condiciones de la Tabla 4, entrada 2, se realizaron algunas modificaciones para tratar de hacer más eficiente el proceso (Tabla 5).

Tabla 5. Variación de las condiciones optimizadas con el catalizador [CpOs(py)₃]₂PF₆.^a

1d **2d**

Entrada	Variación de las condiciones optimizadas ^a	t (h)	3-Benzazepina 2d ^b
1 ^b	Adición lenta de 1d	8	30%
2	5 mol%	24	36% + SP
3	ta	48	25%
4 ^c	120 °C	24	49%
5	tolueno	24	30% + SP

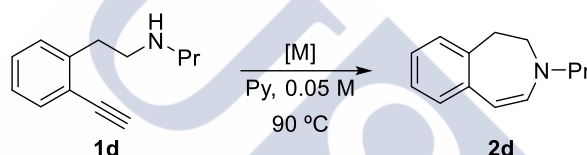
^a Condiciones de reacción: 0.25 mmol de **1d**, 10 mol% de CpOs(py)₃]₂PF₆, 5 mL de piridina bajo atmósfera de argón en tubo sellado a 90 °C. ^b Adición lenta de **1d** en piridina, sobre el catalizador en piridina durante una hora. ^c 5 mol% de CpOs(py)₃]₂PF₆. ^d Rendimientos aislados.

Para evitar una eventual descomposición de la sustancia de partida en el medio de reacción, se realizó una adición lenta de la misma disuelta en piridina sobre el catalizador disuelto en piridina en un tubo sellado durante una hora y, a continuación, se calentó la reacción a 90 °C. El rendimiento obtenido de **2d** fue menor de lo esperado (Tabla 5, entrada 1). Una disminución de la carga catalítica hasta el 5 mol% mostró una conversión incompleta en **2d**, recuperándose sustancia de partida tras 24 h (Tabla 5, entrada 2). Además, un

seguimiento por ^1H RMN de la reacción mostró que hasta pasadas 7 h prácticamente no se consume la sustancia de partida **1d** mientras que la cantidad de producto final **2d** comienza a disminuir pasando de una mezcla 50% de **1d** más un 50% de **2d** a las 7 h a una mezcla 47% de **1d** más un 36% de **2d** a las 24 h. Con un 10 mol% de carga catalítica a temperatura ambiente, la velocidad de reacción disminuyó drásticamente (monitorización por ^1H RMN) permaneciendo **1d** inalterada durante las primeras 4 h de reacción y al cabo de 48 h se observa una baja conversión y recuperación de la sustancia de partida **1d** (Tabla 5, entrada 3). Al llevar a cabo la reacción a 120 °C se obtuvo un 49% de **2d** en 24 h de reacción (Tabla 5, entrada 4). La reacción se puede llevar a cabo en tolueno (el catalizador de osmio dispone de ligandos piridina), sin embargo, la conversión resultó incompleta al cabo de 24 h (Tabla 5, entrada 5).

A continuación se probaron otros catalizadores de osmio y otros catalizadores habituales en la formación de especies vinilidénicas (Rh, Pt, Pd) (Tabla 6).

Tabla 6. Otros catalizadores.^a



Entrada	Catalizador	t (h)	3-Benzazepina 3d^f
1	$[\text{CpOs}(\text{CH}_3\text{CN})_2(\text{P}^t\text{Pr}_3)]\text{PF}_6$	24	52% ^g
2	$[\text{Cp}^*\text{Os}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$	6	26%
3	$[\text{TpOs}(\text{CO})_2(\text{P}^t\text{Pr}_3)]\text{PF}_6$	24	SP
4 ^b	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2/(4\text{-FC}_6\text{H}_4)_3\text{P}$	24	Trazas+SP
5 ^c	PtCl_2	9	SP
6 ^d	$\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$	24	Trazas+SP
7 ^e	$\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2/2 \text{ eq KOH}$	12	Descomp.

^a Condiciones de reacción: 0.25 mmol de **1d**, 10 mol% de catalizador, 5 mL de piridina bajo atmósfera de argón en tubo sellado a 90 °C. ^b 2.5 mol% de $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ y 15 mol% de $(4\text{-FC}_6\text{H}_4)_3\text{P}$ en DMF o piridina. ^c DCE como disolvente. ^d 5 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$. ^e 5 mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$ en DMF (0.2 M) a 60 °C. ^f Rendimientos aislados. ^g Rendimiento determinado por RMN empleando trimetoxibenceno como patrón interno.

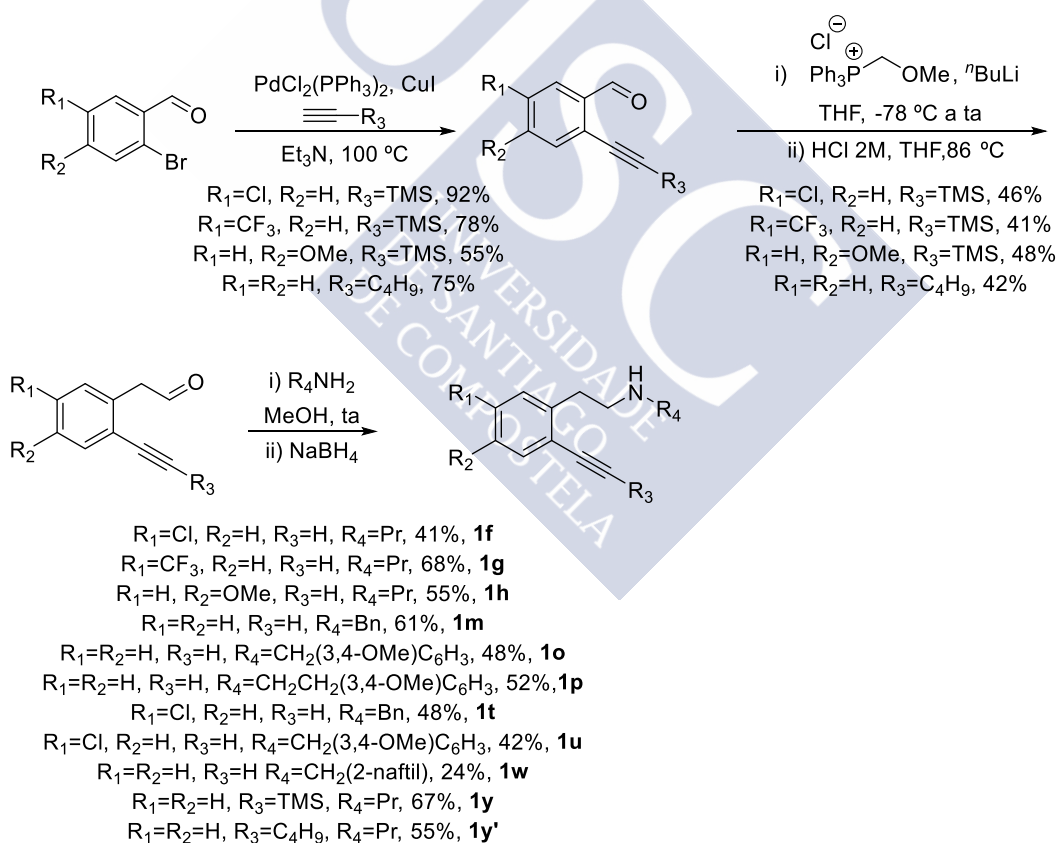
Otros catalizadores catiónicos de osmio con diferentes ligandos (nitrilos, fosfinas) dieron lugar al producto **2d** con rendimientos moderados (Tabla 6, entradas 1 y 2). El uso del catalizador con el ligando tris(1-pirazolil)borato, Tp , y dos carbonilos unidos al Os^{II} no resultó efectivo (Tabla 6, entrada 3). La reacción bajo las condiciones empleadas por Trost (catálisis con Rh^{I}) en la cicloisomerización de alquinilanilinas,²⁹ tanto en DMF como en piridina, tampoco resultaron efectivas (Tabla 6, entrada 4). Con metales más electrofílicos como el PtCl_2 como catalizador^{56b} tampoco se observó evolución, por lo que podemos descartar la activación electrófila del triple enlace (Tabla 6, entrada 5). Finalmente, con el catalizador $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$ tampoco se observó evolución significativa de la reacción tras 24 h mientras que la adición de KOH dio lugar a la descomposición de la sustancia de partida (Tabla 6, entradas 6 y 7).

Con las condiciones de reacción optimizadas (Tabla 4, entrada 2) se realizó el alcance y las limitaciones de la misma.

4.3 Alcance y limitaciones de la ciclación

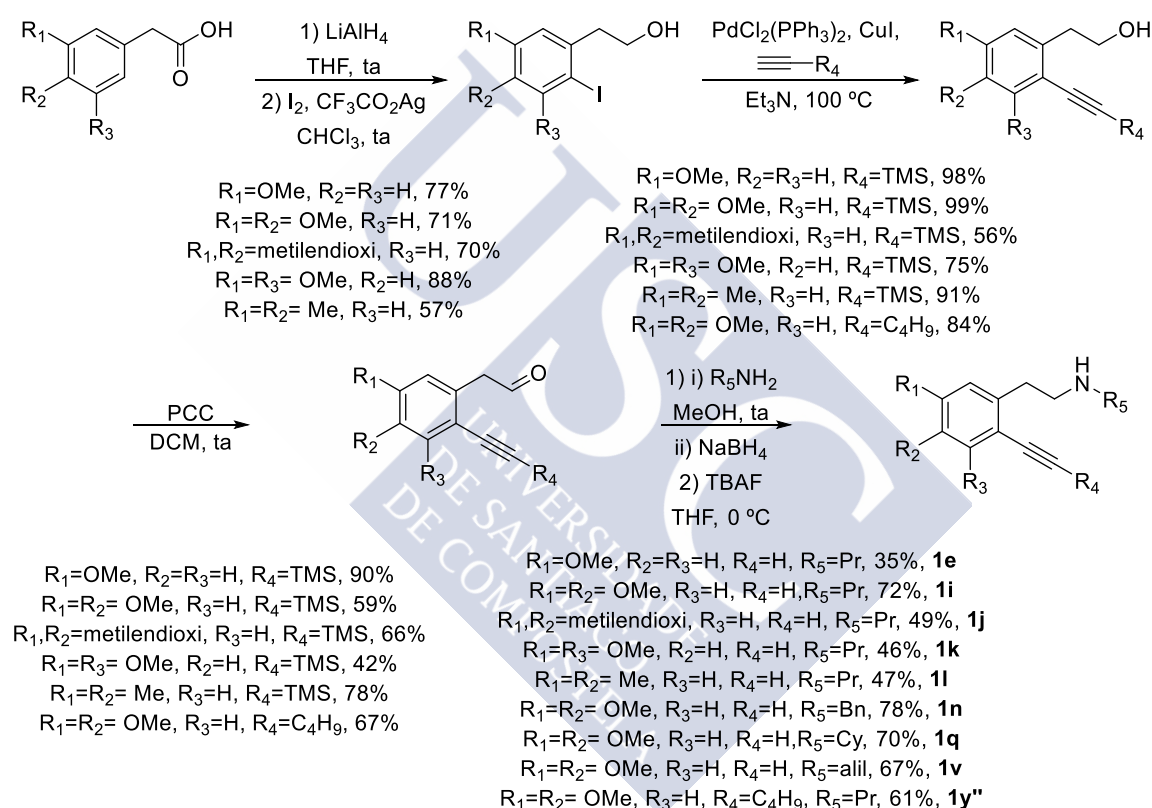
4.3.1 Síntesis de las aminas 1e-1z

En un primer momento, la síntesis de las aminas secundarias se realizó según la secuencia de pasos indicada en el Esquema 37. Comenzó con los acoplamientos cruzados de Sonogashira de los *o*-bromobenzaldehídos comerciales con los alquinos correspondientes catalizados por paladio. A continuación, la homologación del aldehído se realizó por medio de una reacción de Wittig con la sal de (metoximetil)trifenilfosfonio seguido de la hidrólisis del viniléter formado. Por último, se realizó la aminación reductora sobre los homobenzaldehídos con un exceso de NaBH₄, lo que permitió también la desililación del alquino. Se obtuvieron las aminas secundarias **1f-h**, **1m**, **1o-p**, **1t-u**, **1w** y **1y-y'** con rendimientos moderados.



Esquema 37. Procedimiento general de síntesis de las aminas secundarias **1f-h**, **1m**, **1o-p**, **1t-u**, **1w** y **1y-y'**

Debido a los problemas encontrados al llevar a cabo los acoplamientos de Sonogashira⁶² y en la homologación del aldehído,⁶³ incluso modificando el orden sintético (Esquema 37), y a la mayor disponibilidad de los ácidos carboxílicos, como alternativa se prepararon las aminas a través de la secuencia sintética de cinco pasos mostrada en el Esquema 38. Comenzó con la reducción de los ácidos carboxílicos a alcoholes fenéticos para lograr una yodación selectiva en *orto*. A continuación, se realizaron los acoplamientos cruzados de Sonogashira con los alquinos catalizados por paladio seguido de la oxidación de los alcoholes a los aldehídos correspondientes. Finalmente, las aminaciones reductoras seguidas del empleo de TBAF permite obtener las aminas desililadas **1e**, **1i-l**, **1n**, **1q**, **1v** y **1y''** con buenos rendimientos.



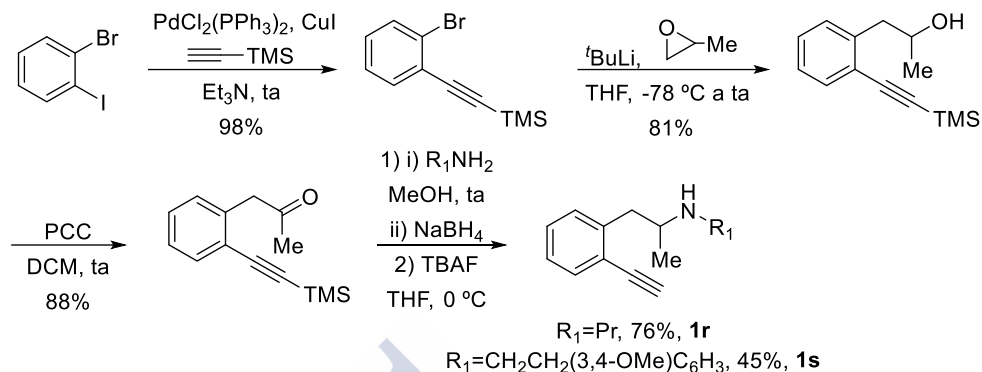
Esquema 38. Procedimiento general de síntesis de las aminas secundarias **1e**, **1i-l**, **1n**, **1q**, **1v** y **1y''**

Para la síntesis de las aminas secundarias α -sustituidas **1r,s** se comenzó por el acoplamiento cruzado de Sonogashira entre el 2-bromoyodobenceno y el trimetilsililacetileno seguido por la adición nucleófila del organolítico formado al 2-

⁶² (a) Barluenga, J.; Álvarez-Gutiérrez, M. J.; Ballesteros, A.; González, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1281. (b) Camacho-Davila, A.; Herndon, W. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6682.

⁶³ (a) Maluleka, M. M.; Mphahlele, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 699. (b) Pedrosa, R.; Andrés, C.; Iglesias, M. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 243.

metiloxirano para dar lugar al alcohol fenetílico secundario (Esquema 39). Finalmente, la oxidación del alcohol a cetona con PCC seguido de la aminación reductora⁶⁴ y desililación con fluoruro dio lugar a las aminas secundarias α -sustituidas con moderados rendimientos globales.

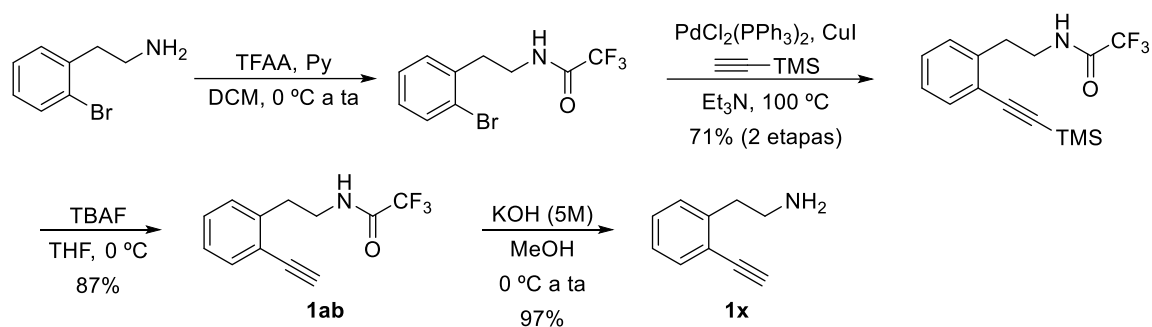


Esquema 39. Procedimiento general de síntesis de las aminas α -sustituidas **1r** y **1s**

La amina primaria **1x** se preparó con un excelente rendimiento por hidrólisis con potasa de la trifluoroacetamida **1ab** (Esquema 40). Previamente se habían probado otros métodos descritos en la bibliografía,⁶⁵ como desprotecciones del grupo NHBoc,^{38b,c} reducciones de grupos nitrilo^{38d} o nitro,^{38a,d} todas ellas sin éxito. Por su parte, la trifluoroacetamida **1ab** se sintetizó según la secuencia de tres pasos indicada en el Esquema 40. Comenzó con la formación de la trifluoroacetamida a partir de la *o*-bromofenetilamina comercial seguido de la reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira con trimetilsililacetileno catalizado por paladio. Finalmente, la desililación del alquino dio lugar a la obtención de la amida **1ab** con un buen rendimiento global.

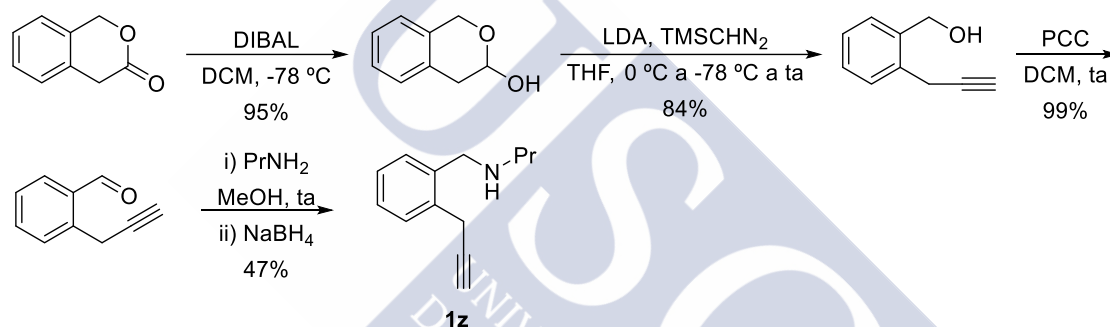
⁶⁴ Salmi, C.; Loncle, C.; Letourneux, Y.; Brunel, J M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4453.

⁶⁵ (a) Wang, Y.; Li, F.; Han, Y.; Wang, F.; Jiang, H. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9424. (b) Hamed, S.; Kim, T.-D.; Suzuki, T.; Itoh, Y.; Tsumoto, H.; Nakagawa, H.; Janknecht, R.; Miyata, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2852. (c) Kalita, B.; Nicholas, M. K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1451. (d) Bojarski, J. A.; Mokrosz, J. M.; Minol, C. S.; Koziol, A.; Wesolowska, A.; Tatarczynska, E.; Klodzinska, A.; Chojnaka-Wójcik, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 87.



Esquema 40. Síntesis de la trifluoroacetamida **1ab** y de la amina primaria **1x**

Por otra parte, la bencilamina **1z** se preparó según la secuencia sintética mostrada en el Esquema 41.⁶⁶ Comenzó con una reducción de la isocromanona comercial al hemiacetal seguido de un reagrupamiento de Colvin⁶⁷ para dar lugar al alquínol bencílico correspondiente. Finalmente, la oxidación del alcohol a benzaldehído con PCC y la aminación reductora dio lugar a la bencilamina **1z** con un moderado rendimiento global.



Esquema 41. Síntesis de la bencilamina **1z**

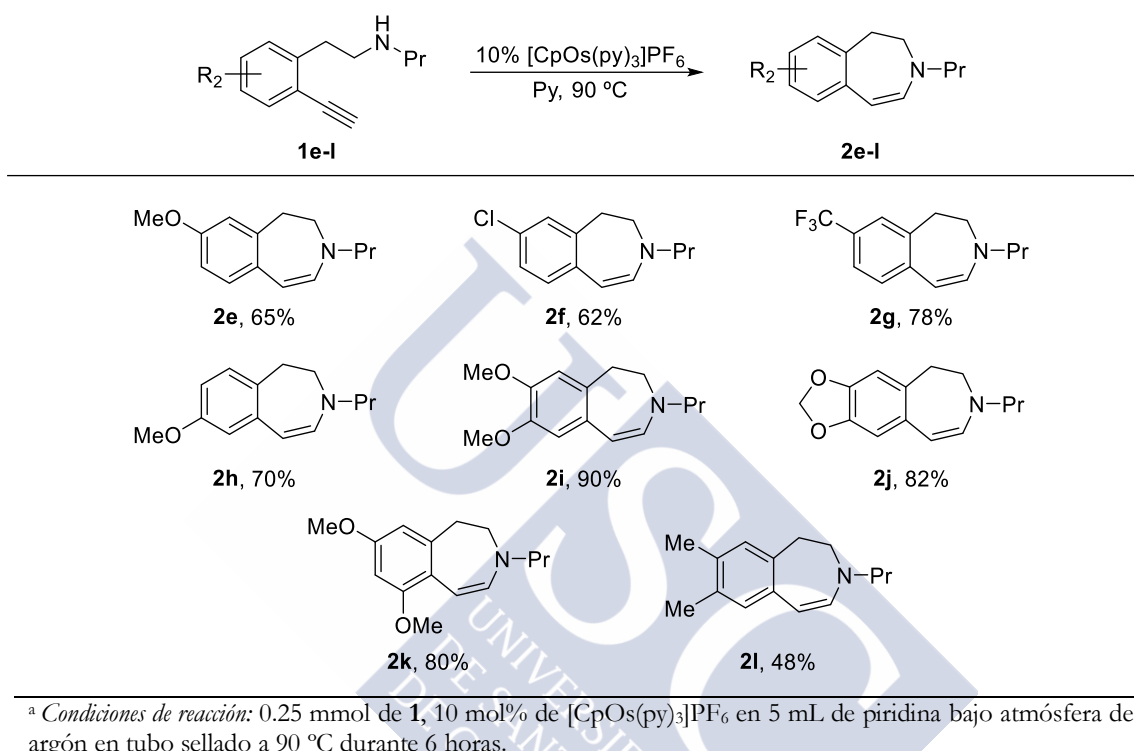
⁶⁶ Chang, S.; Lee, M.; Jung, D. Y.; Yoo, E. J.; Cho, S. H.; Han, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12366.

⁶⁷ Miwa, K.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Synlett*, **1994**, 107.

4.3.2 Reacciones de ciclación

En primer lugar se examinaron los efectos electrónicos de los sustituyentes especialmente importantes y relacionados con las propiedades dopaminérgicas de las benzazepinas (Tabla 7).³³

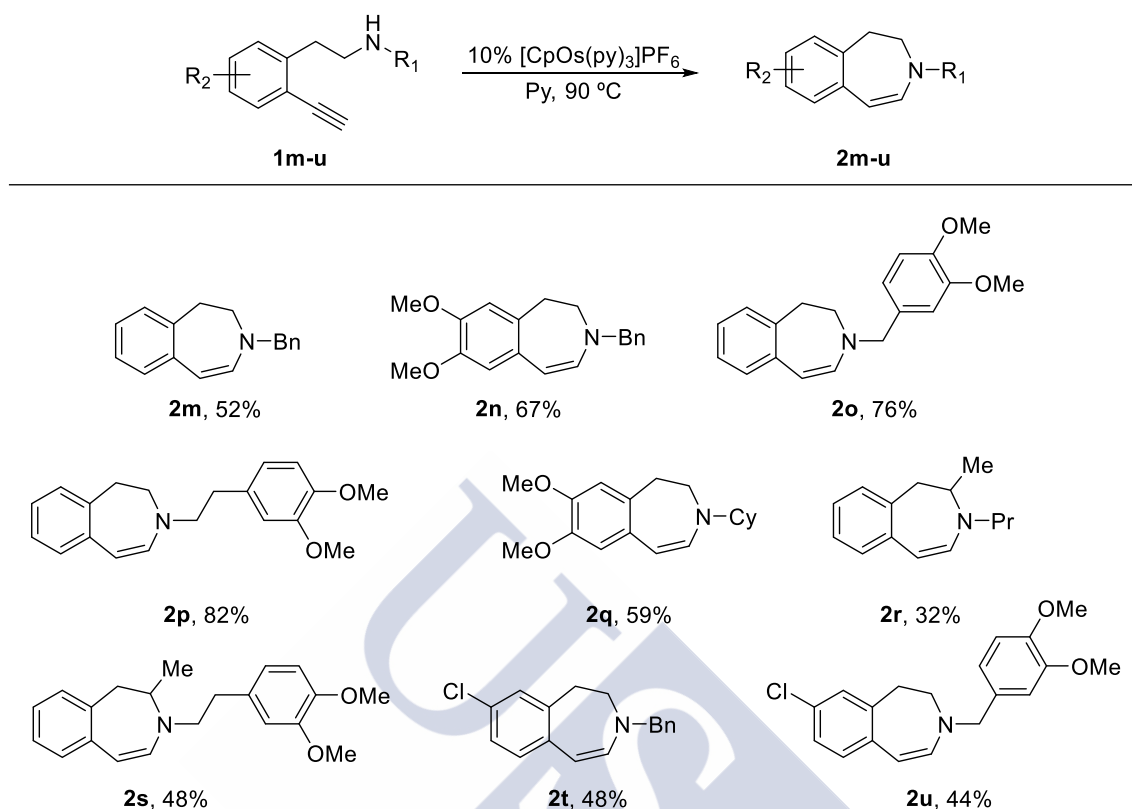
Tabla 7. Heterociclaciones de las alquinilaminas **1e-l** a 3 benzazepinas **2e-l** catalizadas por osmio.^a



De modo general, la heterociclación transcurre con rendimientos bastante buenos con sustituyentes electrodonadores (en posiciones *meta* y *para* con respecto al alquino) y con sustituyentes electroatrayentes (Tabla 7, **2e-h**). Los sustratos **1i-k**, con sustituyentes dialcoxi sobre el anillo aromático, experimentaron de forma suave la heterociclación 7-*endo* para formar las 3-benzazepinas **2i-k** con buenos/excelentes rendimientos. Los mejores rendimientos de los sustratos disustituídos con respecto a los monosustituídos se debe probablemente a una mayor estabilidad de los productos bajo las condiciones de reacción. Como contraste, el sustrato dimetilado **1l** dio lugar a la dimetilbenzazepina **2l** con un rendimiento moderado.

A continuación se evaluó la influencia de diferentes sustituyentes sobre la amina que pudiesen favorecer futuras transformaciones sobre las 3-benzazepinas (Tabla 8).

Tabla 8. Heterociclaciones de las alquilaminas **1m-u** a 3benzazepinas **2m-u** catalizadas por osmio.^a



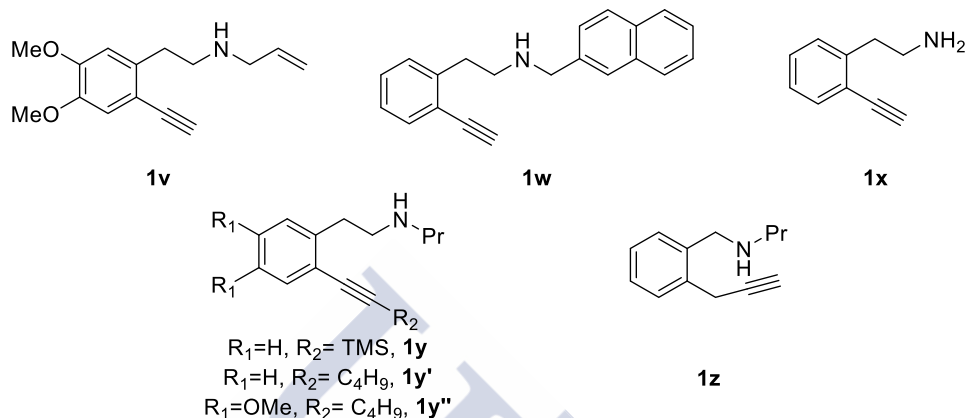
^a Condiciones de reacción: 0.25 mmol de **1**, 10 mol% de [CpOs(py)₃]PF₆ en 5 mL de piridina, bajo atmósfera de argón en tubo sellado a de 90 °C durante 6 h.

Sustratos con sustituyentes bencilo sobre el nitrógeno dieron lugar a los productos de ciclación con rendimientos moderados (Tabla 8, **2m,n**), mientras que con sustituyentes 3,4-dimetoxibencilo o 3,4-dimetoxifenetilo, más ricos en electrones, dieron buenos rendimientos (Tabla 8, **2o,p**). La heterociclación también fue posible con sustratos con sustituyentes en α al nitrógeno (Tabla 8, **2q-s**) aunque con rendimientos bajos/moderados. De manera satisfactoria, sustratos con sustituyentes cloro **1t,u** también experimentaron la heterociclación a 3-benzazepinas **2t,u** con rendimientos moderados.

4.3.3 Otros intentos de ciclación

En la Tabla 9 se muestran las alquilaminas terminales **1v-z** que no han dado resultados positivos ya sea por desactivación (envenenamiento) del catalizador o falta de reactividad.

Tabla 9. Alquilaminas que no han dado lugar a los productos de heterociclación.^a



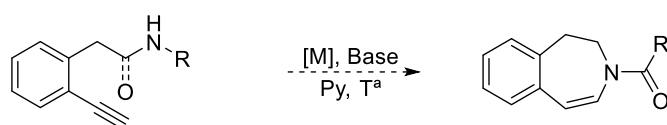
^a Condiciones de reacción: 0.25 mmol de **1**, 10 mol% de [CpOs(py)₃]PF₆ en 5 mL de piridina, bajo atmósfera de argón en tubo sellado a 90 °C.

También resultó infructuosa la reacción de las alquilaminas con alquinos internos (carbonados y sililados) **1y**, **1y'** y **1y''** recuperándose la sustancia de partida inalterada (Tabla 9). Aunque la migración de carbono y silicio son conocidas en alquinos internos para formar especies vinilidénicas,⁶⁸ no parece que haya ocurrido en este caso.

Con la intención de acceder a las interesantes estructuras isoméricas del tipo 2-benzazepina se probó la reacción con la alquilamina **1z** (Tabla 9). Desafortunadamente se obtuvo una mezcla compleja de productos que no se analizó.

Tampoco resultó efectiva la ciclación sobre las amidas externas **1aa** y **1ab**, tanto en medio neutro como en medio básico, y con catalizadores de rutenio u osmio (Tabla 10, entradas 1-6). La amida interna **1c** en piridina, en presencia de catalizadores de rutenio y osmio, también resultó infructuosa (Tabla 10, entradas 7-9).

⁶⁸ Para migraciones de silicio, ver: a) Miller, D. C.; Angelici, R. J.; *Organometallics* **1991**, *10*, 79. b) Schneider, D.; Werner, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 700. c) Katayama, H.; Ozawa, F. *Organometallics* **1998**, *17*, 5190. d) Ilg, K.; Poveda, M. L.; Rendon, N.; Santos, L. L.; Carmona, E.; Mereiter, K. *Organometallics* **2006**, *25*, 2230. f) Konkol, M.; Steinborn, D. J. *Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2839. e) Lass, R. W.; Werner, H. *Inorg. Chim. Acta* **2011**, *369*, 288. Para migraciones de carbono, ver referencias 151b,c.

Tabla 10. Intentos de ciclación de las amidas **1aa**, **1ab** y **1c**.^a


R=COMe, **1aa**
 R=COCF₃, **1ab**
 R=Pr, **1c** (amida interna)

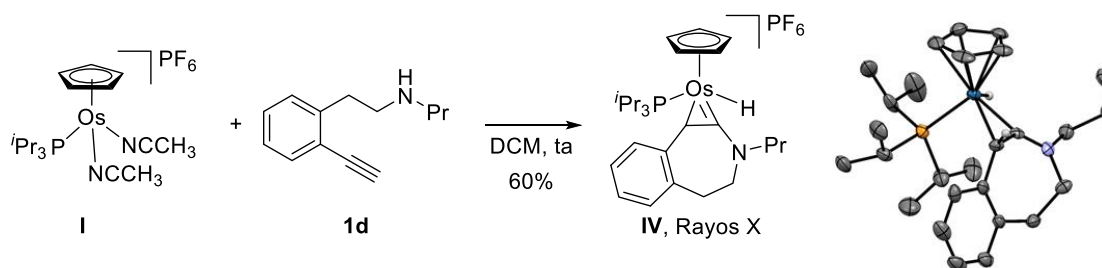
Entrada	1	[M]	Base ^b	T (° C)	t (h)	Producto
1	1aa	[CpOs(py) ₃]PF ₆	-	90	24	SP
2	1ab	CpRuCl(PPh ₃) ₂	KOH	120	30	Descomp.
3	1ab	CpRuCl(PPh ₃) ₂	NaH	120	30	Descomp.
4 ^c	1ab	CpRuCl(PPh ₃) ₂	NaH	120	24	MC
5	1ab	[CpOs(py) ₃]PF ₆	NaH	90	24	SP
6	1ab	[CpOs(py) ₃]PF ₆	NaH	120	24	SP
7	1c	[CpOs(py) ₃]PF ₆	-	90	24	SP
8	1c	CpRuCl(PPh ₃) ₂	KOH	120	24	Descomp.
9	1c	[CpOs(py) ₃]PF ₆	KOH	120	24	SP

^a Condiciones de reacción: 0.2 mmol de **1**, 10 mol% de [M], 5 mL de piridina bajo atmósfera de argón en tubo sellado. ^b 3 eq de base. ^c DMF como disolvente.

4.4 Estudio de las reacciones estequiométricas e intermedios: propuesta mecanística

La piridina juega un papel crucial en el transcurso de la reacción. Para aislar algún intermedio de la reacción que pudiera aportar información sobre el mecanismo, se realizó la reacción estequiométrica con el complejo [CpOs(PⁱPr₃)(CH₃CN)₂]PF₆ para facilitar el seguimiento de la reacción por RMN. Estas pruebas se llevaron a cabo en colaboración con la doctora M^a Cristina García Yebra, miembro del grupo del profesor Miguel Ángel Esteruelas Rodrigo, Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH) de la Universidad de Zaragoza.

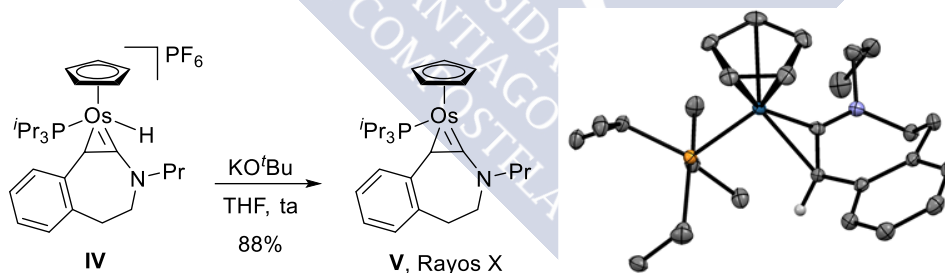
El tratamiento del complejo de osmio **I** con la alquinilamina **1d** en DCM a temperatura ambiente durante 5 horas dio lugar a la formación del osmaciclopropeno catiónico **IV** (60%), aislado como un sólido blanco (Esquema 42).


Esquema 42. Formación del osmaciclopropeno catiónico **IV**

La estructura cristalina de Rayos X de **IV** muestra la formación del osmaciclopropeno, lo que implica la oxidación del centro metálico en dos unidades ($\text{Os}^{\text{II}} \rightarrow \text{Os}^{\text{IV}}$). La distribución de los ligandos alrededor del centro metálico es la esperada para especies CpOs^{IV} ,⁶⁹ se puede describir como una geometría de banqueta de piano de cuatro patas con el grupo Cp ocupando la cara de tres miembros mientras que los átomos $\text{C}_1\text{-C}_2$ del metalaciclo, el ligando hidruro y la fosfina se encuentran en la cara de cuatro miembros. Las longitudes de enlace Os-C_1 y Os-C_2 son 1.941 y 2.219 Å respectivamente, y se comparan bien con las que se muestran en otro compuesto de osmaciclopropeno,⁶⁹ que respaldan el carácter doble y simple de los enlaces. De acuerdo con su estructura, en el espectro de ^{13}C -RMN aparece una señal a campo bajo del C_1 a 207.5 ppm y una a campo alto del C_2 a -12.7 ppm. En el espectro de ^1H RMN aparece la señal del ligando hidruro a -13.73 ppm como doblete con una $J_{\text{H-P}}$ de 33 Hz.

Además, como prueba de concepto, el complejo **IV** catalizó la heterociclación de **1d** tras 24 horas de reacción en las mismas condiciones empleadas en el proceso catalítico (Tabla 6, entrada 1), dando lugar a la 3-benzazepina **2d** con un 62% de rendimiento, lo que indica que es una especie que está implicada en el ciclo catalítico.

Como cabía esperar, la adición de KO^tBu a una disolución de **IV** en THF a temperatura ambiente dio lugar a la desprotonación del centro metálico para dar lugar al complejo neutro osmaciclopropeno **V**, que fue aislado como un sólido naranja con un 88% de rendimiento (Esquema 43).



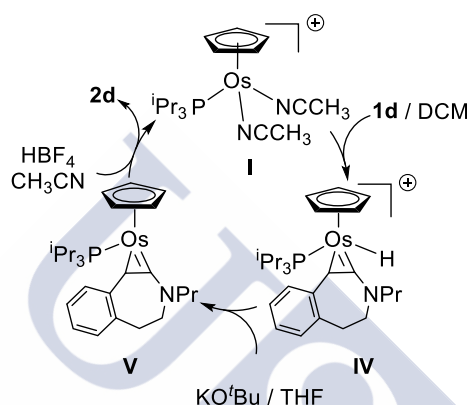
Esquema 43. Síntesis del osmaciclopropeno neutro **V**

La característica más interesante de **V** es la disposición del enlace $\text{C}_2\text{-H}$ que, al revés que **IV**, apunta en dirección opuesta al ligando Cp. La inversión de la configuración de C_2 es una evidencia indirecta a favor de la ruptura del enlace Os-C_2 de **V** durante el proceso. La geometría del complejo **V** es casi octaédrica, con el ligando Cp ocupando tres sitios de una

⁶⁹ Los datos están en consonancia con otros osmaciclopropenos: a) Buil, M. L.; Einsenstein, O.; Esteruelas, M. A.; García-Yebra, C.; Gutiérrez-Puebla, E.; Oliván, M.; Oñate, E.; Ruiz, N.; Tajada, M. A. *Organometallics* **1999**, *18*, 4949. b) Barrio, P.; Esteruelas, M. A.; Oñate, E. *Organometallics* **2003**, *22*, 2472.

cara. La reducción del centro metálico ($\text{Os}^{\text{IV}} \rightarrow \text{Os}^{\text{II}}$) como consecuencia de la desprotonación no tiene influencia en el metalaciclopropeno. Así, la longitud de los enlaces Os-C₁ y Os-C₂ de 1.926 y 2.808 Å, respectivamente, se pueden considerar similares a los obtenidos en el complejo **IV**, al igual que la resonancia del C₁ (214.7 ppm) y del C₂ (-5.9 ppm) en el espectro de ^{13}C RMN.

Finalmente, la adición de $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ a una disolución de **V** en CH_3CN liberó la 3-benzazepina **2d** con la regeneración de la especie catalíticamente activa **I** (Esquema 44), lo que cierra este proceso estequiométrico.



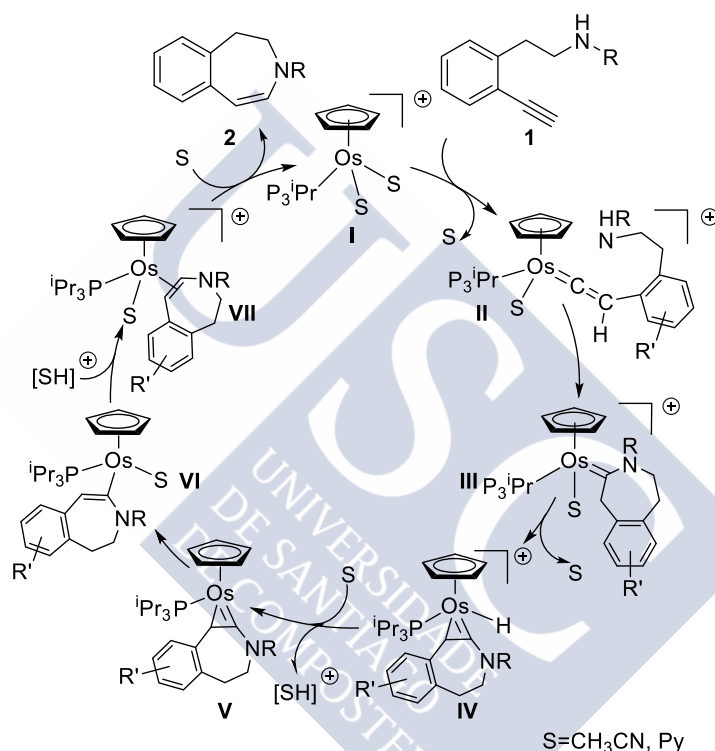
Esquema 44. Reacciones estequiométricas

La propuesta mecanística para la heterociclación de alquilaminas catalizada por osmio sería la que se refleja en el Esquema 45. En base a los resultados de las reacciones estequiométricas que nos permitieron aislar dos intermedios de reacción (osmaciclopropeno catiónico **IV** y osmaciclopropeno neutro **V**), el ciclo catalítico comenzaría con la coordinación de **1** seguido de su tautomería al complejo vinilidénico **II**. De acuerdo con la naturaleza electrófila y nucleófila de C_α y C_β respectivamente, el ataque nucleófilo de la amina se produciría sobre el C_α del vinilideno⁷⁰ para dar lugar al azacicloalquilideno **III**. Este evolucionaría al osmaciclopropeno catiónico **IV** a través de una adición oxidante de uno de los enlaces C_β-H del anillo de siete miembros. Este tipo de reagrupamiento metal-alquilideno **III** a metal-alqueno **VII** está presente en muchas transformaciones catalíticas y se encuentra favorecido cuando el alquilideno tiene un enlace C_β-H, como es el caso.⁷¹ La formación de

⁷⁰ a) Lynam, J. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8238. b) Kumaran, E.; Sridevi, V. S.; Leong, W. K. *Organometallics* **2010**, *29*, 6417. c) Johnson, D. G.; Lynam, J. M.; Mistry, N. S.; Slattery, J. M.; Thatcher, R. J.; Whitwood, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2222. d) Yeung, C. F.; Chung, L. -H.; Lo, H.-S.; Chiu, C.-H.; Cai, J.; Wong, C.-Y. *Organometallics* **2015**, *34*, 1963.

⁷¹ a) Hatton, W. G.; Galdysz, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6157. b) Roger, C.; Bodner, G. S.; Hatton, W. G.; Galdysz, J. A. *Organometallics* **1991**, *10*, 3266. c) Castro-Rodrigo, R.; Esteruelas, M.

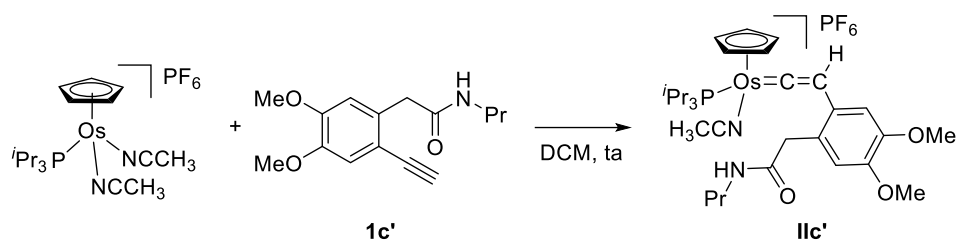
IV es fundamental, dado que se trata del intermedio clave para este proceso promovido por la piridina. El ligando hidruro es bastante ácido como consecuencia de la naturaleza catiónica del complejo. Así, debería experimentar una desprotonación en las condiciones básicas del medio para dar el complejo **V**, que a su vez podría estar en equilibrio con el intermedio η^1 -cicloalquénilo de osmio **VI**. Una vez que se forma este intermedio, la protonación del C_α del alquénilo por parte del piridinio, generado previamente en la desprotonación del osmaciclopropeno catiónico **IV**, podría dar lugar al complejo metal-alqueno **VII** que, finalmente, liberaría el producto de heterociclación **2** con recuperación de la especie catalítica activa (Esquema 45).



Esquema 45. Mecanismo propuesto para la cicloisomerización de las alquinilfenetilaminas **1** a 3-benzazepinas **2** catalizada por osmio

Muy probablemente, aunque las alquinilamidinas no sean los sustratos ideales para este tipo de heterociclaciones para dar lactamas de 7 miembros, sí podrían formar el vinilideno metálico **IIc'** (Esquema 46). La baja nucleofilia de la amida dificulta el proceso de adición al carbono electrófilo, que no fue capaz de solucionarse ni en medio básico.

A.; Fuertes, S.; López, A. M.; Mozo, S.; Oñate, E. *Organometallics* **2009**, *28*, 5941. d) Besora, M.; Vyboishchikov, S. F.; Lledós, A.; Maseras, F.; Carmona, E.; Poveda, M. L. *Organometallics* **2010**, *29*, 2040. e) Bajo, S.; Esteruelas, M. A.; López, A. M.; Oñate, E. *Organometallics* **2014**, *33*, 4057.

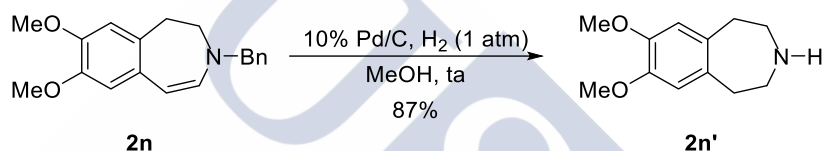


Esquema 46. Formación del vinilideno metálico de Os **IIc'** sobre la alquinilamida **1c'**

4.5 Transformaciones sobre las 3-benzazepinas

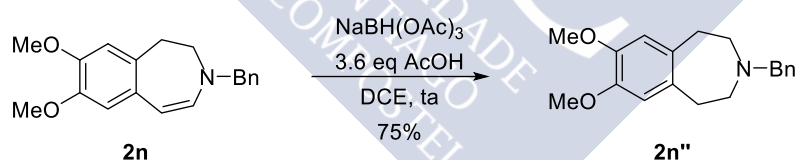
➤ Reducciones

Tanto la reducción de la enamina como la del grupo bencilo en **2n** fue posible empleando condiciones descritas en la bibliografía.⁷² La hidrogenación catalítica a presión atmosférica sobre una suspensión de Pd/C al 10% empleando MeOH como disolvente dio lugar a la nor-3-benzazepina **2n'** con un 87% de rendimiento (Esquema 47).



Esquema 47. Reducción de la unidad enamina y del grupo bencilo en **2n**

También fue posible realizar una reducción quimioselectiva de la enamina en **2n** empleando NaBH(OAc)₃ y AcOH en DCE como disolvente (Esquema 48).²⁴ Se obtuvo la tetrahydrobenzo[*d*]azepina **2n''** (amina terciaria) con buen rendimiento.



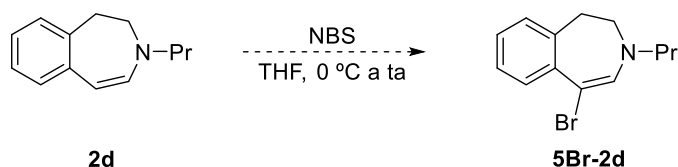
Esquema 48. Reducción de la enamina en **2n**

➤ Halogenación

La introducción de un átomo de halógeno en la 3-benzazepina podría permitir futuras funcionalizaciones en la posición bencílica (acoplamiento cruzado, etc.) que abrirían un acceso a estructuras con elevada actividad biológica. Desafortunadamente, al hacer reaccionar **2d** con NBS a baja temperatura observó la descomposición de la sustancia de partida (Esquema 49).⁷³

⁷² Sax, M.; Fröhlich, R.; Schepmann, D.; Wünsch, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 6015.

⁷³ Quasdorf, K. W.; Tian, X.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14422.

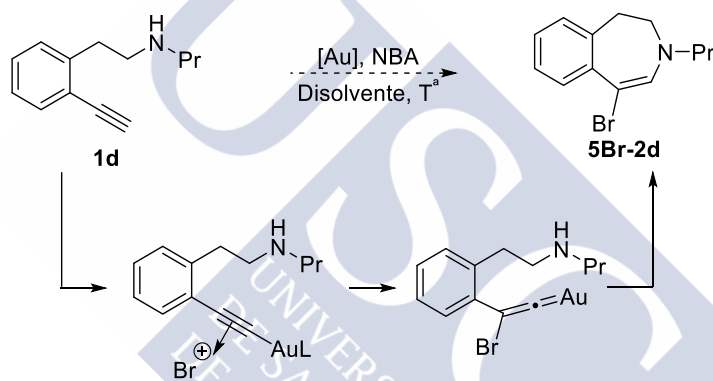


Esquema 49. Intento de halogenación sobre la benzazepina **2d**

La descomposición puede deberse a la alta reactividad de la enamina que ya mostró inestabilidad en las condiciones de reacción y purificación durante su obtención.

En un segundo intento de bromación, bajo la inspiración de los trabajos de Zhang,^{74, 57b} realizamos la heterociclación de **1d** con catálisis de oro y en presencia de fuentes de bromo electrófilo, lo que permitiría obtener la 3-benzazepina funcionalizada en el doble enlace, **5Br-2d** (Tabla 11).

Tabla 11. Estudio de la cicloisomerización de **1d** con catalizadores de Au en presencia de NBA.^a



Entrada	[Au]	AgX	Disolvente	T ^a	Producto
1	IPrAuCl	10% AgNTf ₂	DCM	ta	SP
2	JohnPhosAu(MeCN)SbF ₆	-	DCM	ta	SP
3	IPrAuNTf ₂	-	DCM	ta	SP
4	IPrAuCl	10% AgNTf ₂	DCE	90 °C	MC
5	JohnPhosAu(MeCN)SbF ₆	-	DCE	90 °C	MC

^a Condiciones de reacción: 0.3 mmol de **1d**, 1.5 eq de NBA, 5 mol% de [Au], 6 mL de disolvente bajo atmósfera de argón en tubo sellado. NBA: N-bromoacetamida.

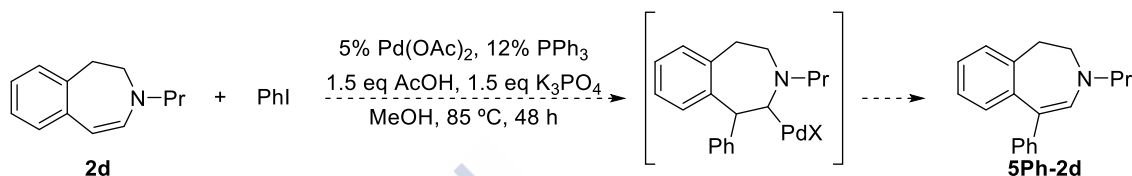
Empleando las condiciones optimizadas por Zhang, como catalizador IPrAuCl en presencia de sal de plata AgNTf₂, DCM como disolvente, N-bromoacetamida como fuente de bromo electrófilo a temperatura ambiente, se recuperó la sustancia de partida inalterada (Tabla 11, entrada 1). Con otros catalizadores catiónicos de oro ya preformados como JohnPhosAu(MeCN)SbF₆ y IPrAuNTf₂, tampoco se observó evolución de la sustancia de partida (Tabla 11, entradas 2 y 3). Al realizar la reacción en DCE como disolvente y a 90 °C

⁷⁴ a) Wang, Y.; Zarca, M.; Gong, L.-Z.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7516.

se observó una mezcla compleja de productos por ^1H RMN y CG-MS que no se identificó (Tabla 11, entradas 4 y 5).

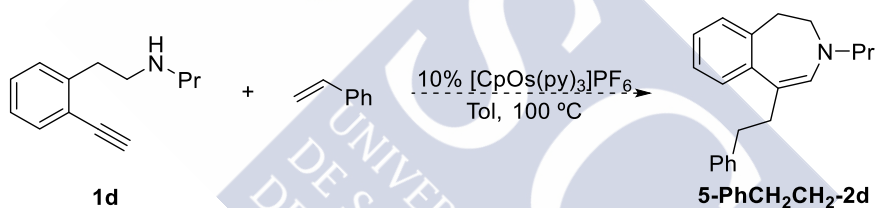
➤ Arilaciones y alquilaciones

Recientemente ha habido grandes avances en la α -arilación de cetonas catalizada por metales, que transcurre a través de la formación inicial de una enamina.⁷⁵ Desafortunadamente, en nuestro caso, al someter **1d** a las condiciones de Jia,^{75b} se recuperó la sustancia de partida inalterada tras 48 h de reacción (Esquema 50).



Esquema 50. Intento de arilación catalizada por paladio de la benzazepina **2d**

También se intentó aprovechar la reactividad del osmaciclopropeno catiónico **IV** (con un enlace [Os]-H) al propiciar la inserción de estireno con el fin de obtener 3-benzazepinas alquiladas (Esquema 51).



Esquema 51. Exploración de la reactividad del osmaciclopropeno **IV** con el estireno

Desafortunadamente, solo se observaron trazas de la 3-benzazepina, sin incorporación de la unidad estirénica, quedando prácticamente toda la sustancia de partida inalterada tras más de 4 horas de reacción a 100 °C en tolueno.

⁷⁵ a) Xu, Y.; Su, T.; Huang, Z.; Dong, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 2559. b) Liu, R.-R.; Li, B.-L.; Lu, J.; Shen, C.; Gao, J.-R.; Jia, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 5198.



5. CONCLUSIONES





Se han sintetizado de forma eficiente una serie de (*o*-alquinil)fenetilaminas y (*o*-alquinil)fenetilamidas para ser estudiadas en procesos de cicloisomerización catalizadas por metales.

Se han desarrollado las heterociclaciones regioselectivas 7-*endo* de alquinilfenetilaminas a 3-benzazepinas catalizadas por el complejo catiónico [CpOs(py)₃]⁺PF₆⁻ en piridina. Las 3-benzazepinas son compuestos azaheterocíclicos de siete miembros con posibles propiedades dopaminérgicas.

Los estudios mecanísticos indican que el proceso transcurre a través de intermedios de tipo osmaciclopropeno, intermedios clave que derivan de la formación inicial de la especie vinilidénica de osmio.

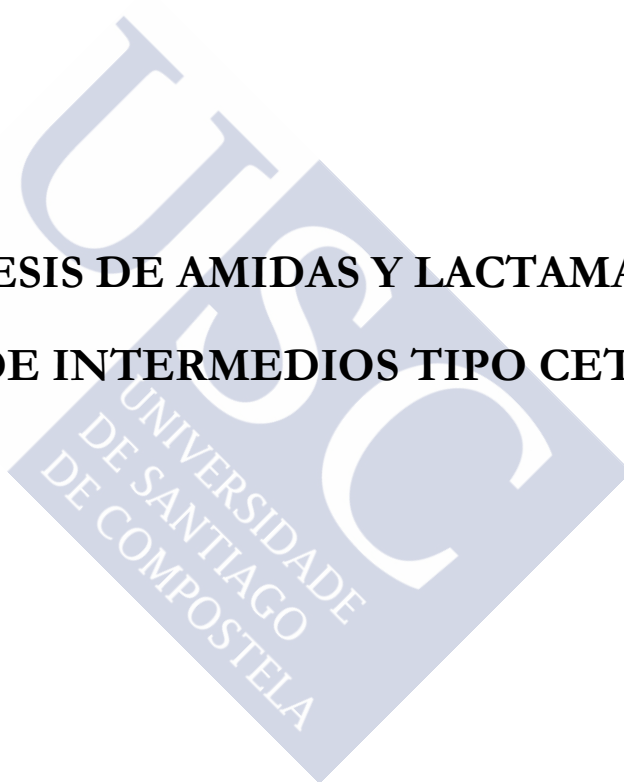
Al contrario que las aminas, las amidas resultaron ser completamente inactivas en el proceso de heterociclación, incluso en presencia de bases inorgánicas. Sin embargo, se pudo comprobar que el complejo vinilidénico se forma en las condiciones de reacción.

Se ha logrado funcionalizar las 3-benzazepinas de forma quimioselectiva, en concreto, reducciones de enamina o del grupo bencilo. Desafortunadamente, otros intentos de funcionalización como halogenaciones o arilaciones/alquilaciones resultaron infructuosas.

Los resultados más relevantes de esta primera parte de la tesis han sido publicados en *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13357.

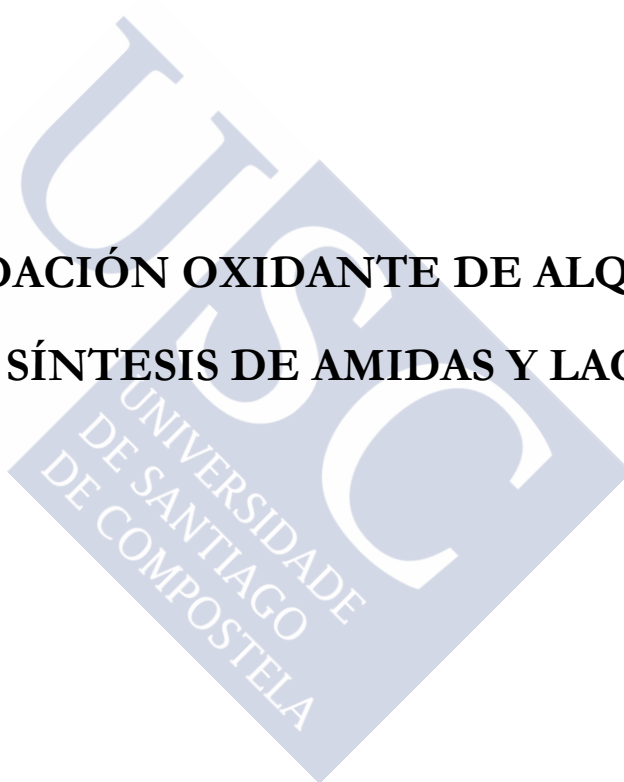


II SÍNTESIS DE AMIDAS Y LACTAMAS A TRAVÉS DE INTERMEDIOS TIPO CETENA





**6. AMIDACIÓN OXIDANTE DE ALQUINOS:
SÍNTESIS DE AMIDAS Y LACTAMAS**





6.1 Importancia de las amidas y lactamas

Los enlaces amida (péptidos y proteínas) juegan un papel fundamental en los organismos vivos y a menudo se encuentran presentes en compuestos bio- y farmacológicamente activos (Figura 14).⁷⁶ También son funcionalidades químicas presentes en numerosos materiales sintéticos como el nylon, los hidrogeles, etc.⁷⁷

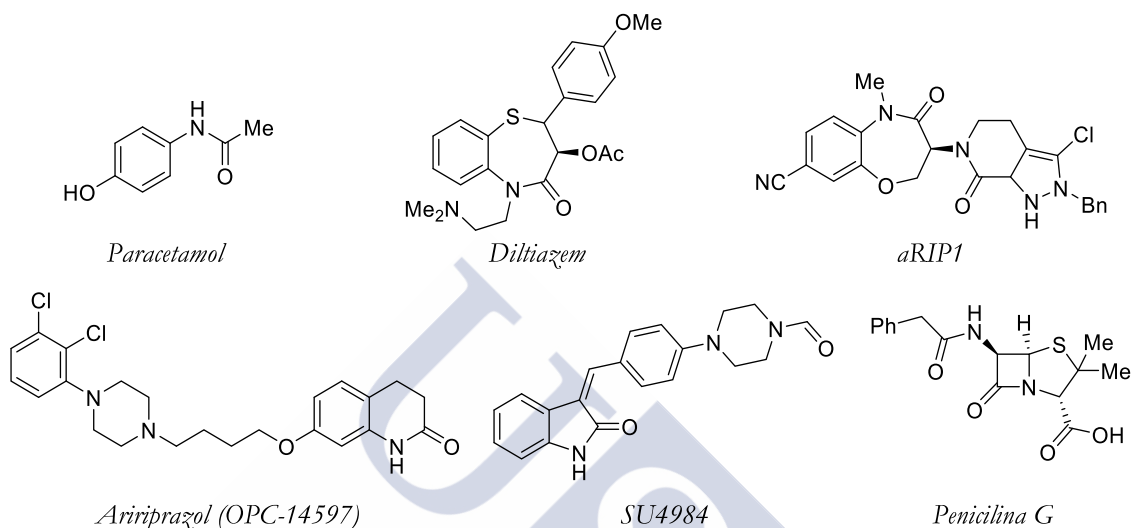


Figura 14. Compuestos bioactivos con amidas y lactamas presentes en su estructura

Conocidas son las propiedades analgésicas del *Paracetamol*, una acetamida muy sencilla. Las amidas cíclicas, lactamas, también poseen interesantes propiedades. Por ejemplo, el *Diltiazem*, una benzotiazepina de siete miembros, actúa bloqueando los canales de calcio.⁷⁸ La *aRIP1* es un inhibidor muy potente de la quinasa y resultó ser oralmente activa.⁷⁹ La *OPC-14597*, una quinolinona de 6 miembros, tiene efectos antipsicóticos.⁸⁰ La *SU4984* y otros oxindoles, tienen un gran interés farmacológico como antitumorales ya que inhiben la

⁷⁶ a) Arthur, G. *The Amide Linkage: Selected Structural Aspects in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science*. Wiley-Interscience, **2000**. b) Wieland, T.; Bodanszky, M. *The World of Peptides: A Brief History of Peptide Chemistry*. Springer, **1991**.

⁷⁷ Figueirido, R. M.; Suppo, J.-S.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2016**, *116*.

⁷⁸ Floyd, D. M.; Kimball, S. D.; Krapcho, J.; Das, J.; Turk, C. F.; Moquin, R. V.; Lago, M. W.; Duff, K. J.; Lee, V. G.; White, R. E.; Ridgewell, R. E.; Moreland, S.; Brittain, R. J.; Normadin, D. E.; Hedberg, S. A.; Cucinotta, G. G. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 756.

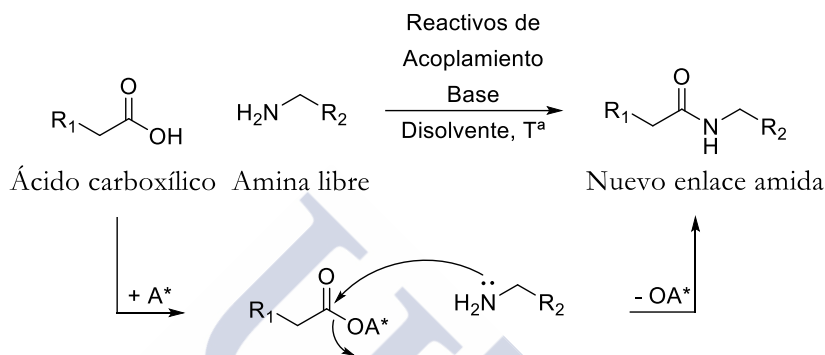
⁷⁹ Yoshikawa, M.; Saitoh, M.; Katoh, T.; Seki, T.; Bigi, S. V.; Shimizu, Y.; Ishii, T.; Okai, T.; Kuno, M.; Hattori, H.; Watanabe, E.; Saikatendu, K. S.; Zou, H.; Nakakariya, M.; Tatamiya, T.; Nakada, Y.; Yogo, T. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 2384.

⁸⁰ Lawler, C. P.; Prioleau, C.; Lewis, M. M.; Mak, C.; Jiang, D.; Schetz, J. A.; Gonzalez, A. M.; Sibley, D. R.; Mailman, R. B. *Neuropsychopharmacology* **1999**, *20*, 612.

tirosina quinasa, responsable del crecimiento de las células cancerosas.⁸¹ En el caso de la *Penicilina G*, la β -lactama más famosa y conocida que fue descubierta por Alexander Fleming en 1928, posee una gran actividad antibacteriana.⁸²

6.2 Formación del enlace amida

La acilación de aminas con ácidos carboxílicos activados es la reacción más común utilizada en la síntesis de fármacos (Esquema 52).⁸³



Esquema 52. Acilación de aminas con ácidos carboxílicos

Esta secuencia sintética se utiliza de forma rutinaria en la preparación de péptidos de tamaño pequeño y mediano (síntesis en fase sólida de péptidos).⁸⁴

Además de los métodos convencionales, se han desarrollado otros métodos catalíticos de formación de enlaces amida para superar ciertas limitaciones y ofrecer alternativas para la formación selectiva de este tipo de enlace. Se pueden clasificar los métodos catalíticos de formación de enlaces amida según las condiciones o el tipo de sustratos empleados en:

- Amidaciones catalíticas de ácidos carboxílicos.⁸⁵

⁸¹ a) Mohammadi, M.; McMahon, G.; Sun, L.; Tang, C.; Hirth, P.; Yeh, B. K.; Hubbard, S. R.; Schlessinger, J. *Science* **1997**, 276, 955. b) Li, S.; Ngoc, T.; Flora, T.; Haral, A.; Peter, H. Gerald, M.; Cho, T. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 2588.

⁸² a) Fleming, A. *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, 10, 226. b) Ligon, B. L. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* **2004**, 15, 52.

⁸³ Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 3451.

⁸⁴ Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149.

⁸⁵ a) Lundberg, H.; Tinnis, F.; Selander, N.; Adolfsson, H. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 2714. b) Wang, C.; Yu, H.-Z.; Fu, Y.; Guo, Q.-X. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 2140. c) Marcelli, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6840. d) Gernigon, N.; Al-Zoubi, R. M.; Hall, D. J. *Org. Chem.* **2012**, 77, 8386. e) Charville, H.; Jackson, D. A.; Hodges, G.; Whiting, A.; Wilson, M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5981.

- Sustratos sustitutos de ácidos carboxílicos (activación por generación catalítica de carboxilatos activados⁸⁶ o amidación oxidante de aldehídos, alcoholes y alquinos⁸⁷).
- Sustratos sustitutos de aminas (amidación por acilación con sustratos sustitutos de aminas).⁸⁸
- Métodos de ligación selectiva.⁸⁹

A continuación, se detallan los métodos catalíticos de formación de enlaces amida por amidación oxidante de alquinos al ser el tema de trabajo de la presente tesis doctoral.

6.2.1 Antecedentes: amidaciones de alquinos catalizadas por metales de transición

Los procesos de amidación entre alquinos y aminas se pueden clasificar en función del tipo de reacción catalítica realizada sobre el alquino como:

- Aminocarbonilaciones: en las que el grupo carbonilo es incorporado mediante el empleo de CO.
- Oxidaciones: en las que se generan intermedios electrofílicos muy reactivos de tipo cetena.⁹⁰

⁸⁶ a) Bode, J. W.; Sohn, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13798. b) Chiang, P.-C.; Kim, Y.; Bode, J. W. *Chem. Commun.* **2009**, 4566. c) Vora, H. U.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13796.

⁸⁷ a) De Sarkar, S.; Studer, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1992. b) Allen, C. L.; Williams, J. M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3405. c) Ekoue-Kovi, K.; Wolf, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6302. d) Yoo, W.-J.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13064. e) Gunanathan, C.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Science* **2007**, *317*, 790. f) Nordström, L. U.; Vogt, H.; Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17672. g) Muthaiah, S.; Ghosh, S. C.; Jee, J.-E.; Chen, C.; Zhang, J.; Hong, S. H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3002. h) Chan, W.-K.; Ho, C.-M.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14796.

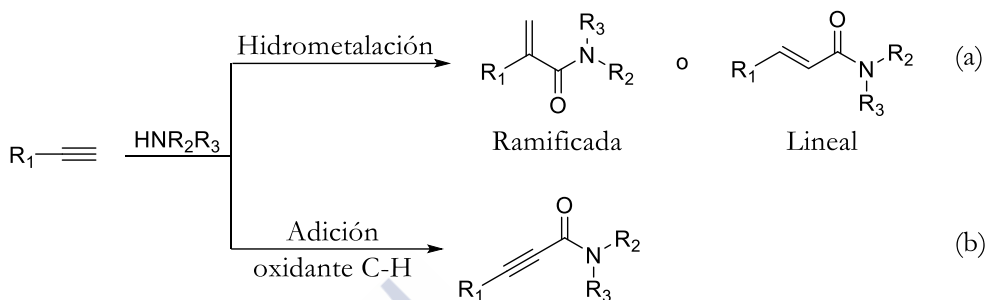
⁸⁸ a) Li, X.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5446. b) Wu, X. Y.; Stockdill, J. L.; Wang, P.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4098. c) Chatterjee, J.; Gilon, C.; Hoffman, A.; Kessler, H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1331. d) Shangguan, N.; Katukojvala, S.; Greenberg, R.; Williams, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7754. e) Yuan, Y.; Chen, J.; Wan, Q. A.; Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J. *Biopolymers* **2010**, *94*, 373. f) Wang, P.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17045. g) Rao, Y.; Li, X. C.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12924. h) Talan, R. S.; Sanki, A. K.; Sucheck, S. J. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 2048. i) Crich, D.; Sana, K.; Guo, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4423. j) Crich, D.; Sasaki, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3514.

⁸⁹ a) Dawson, P. E.; Muir, T. W.; Clarklewis, I.; Kent, S. B. H. *Science* **1994**, *266*, 776. b) Rohde, H.; Seitz, O. *Biopolymers* **2010**, *94*, 551. c) Blanco-Canosa, J. B.; Dawson, P. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6851. d) Fang, G.-M.; Li, Y.-M.; Shen, F.; Huang, Y.-C.; Li, J.-B.; Lin, Y.; Cui, H.-K.; Liu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7645. e) Staudinger, H.; Meyer, J. U. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635. f) Bode, J. W.; Fox, R. M.; Baucom, K. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1248. g) Kleineweischede, R.; Hackenberger, C. P. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5984.

⁹⁰ También se conoce la oxidación estequiométrica de alquinos terminales a ácidos carboxílicos con $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ que transcurre con pérdida del átomo C-terminal. Khamarui, S.; Maiti, R.; Maiti, D. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 384.

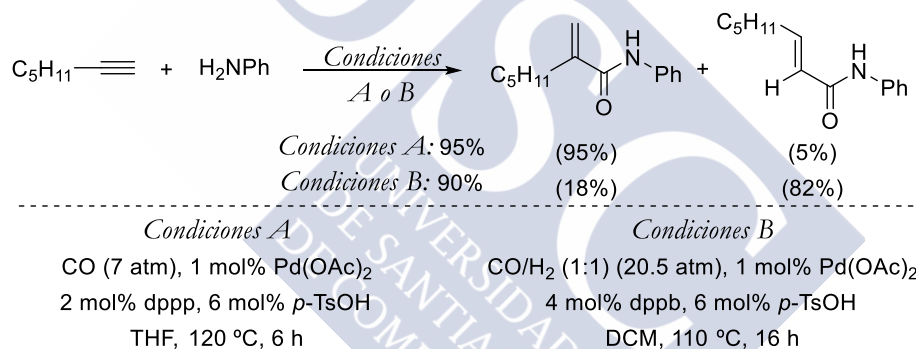
6.2.1.1 Reacciones de aminocarbonilación

Se pueden distinguir entre hidrometalaciones lineales o ramificadas (Pd, Fe) que transcurren a través de una inserción migratoria en el enlace π del alquino seguido de la carbonilación para dar acrilamidas (Esquema 53, a), o bien a través de una adición oxidante en el enlace C-H del alquino para dar alquinilamidas (Esquema 53, b).



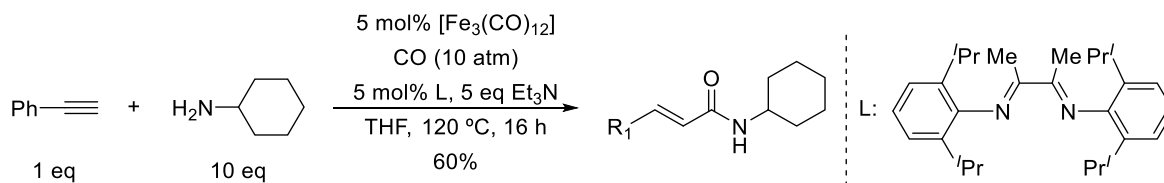
Esquema 53. Aminocarbonilación de alquinos

El grupo de El Ali sintetizó acrilamidas lineales y ramificadas al combinar catalizadores de Pd^{II} con distintas fosfinas bidentadas (Esquema 54).^{77,91}



Esquema 54. Aminocarbonilación regioselectiva de alquinos terminales catalizada por Pd^{II}

Por otra parte, el grupo de Beller desarrolló un procedimiento general de aminocarbonilación catalizado por Fe^0 para obtener acrilamidas lineales (Esquema 55).⁹²

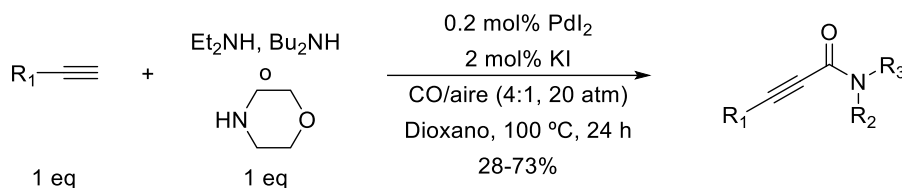


Esquema 55. Aminocarbonilación de alquinos catalizada por Fe

⁹¹ a) El Ali, B.; Tijani, J.; El-Ghanam, A. M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *187*, 17. b) El Ali, B.; Tijani, J. *Appl. Organomet. Chem.* **2003**, *17*, 921.

⁹² Driller, K. M.; Prateptongkum, S.; Jackstell, R.; Beller, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 537.

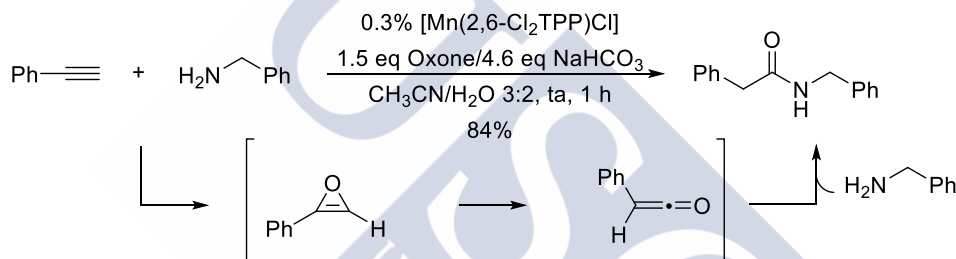
Para la síntesis de alquinilamidas, el grupo de Gabriele ha desarrollado un procedimiento muy eficiente basado en la carbonilación oxidante de alquinos catalizada por PdI_2/KI (Esquema 56).⁹³



Esquema 56. Aminocarbonilación oxidante de alquinos terminales catalizada por PdI_2/KI

6.2.1.2 Reacciones de oxidación

En el año 2006 el grupo de Wong y Che describió el primer proceso catalítico de amidación oxidante de alquinos en el que se emplearon complejos de Mn-porfirina y oxone[®] o H_2O_2 como oxidantes (Esquema 57).⁹⁴



Esquema 57. Amidación oxidante de alquinos con aminas catalizado por Mn

Según las pruebas mecanísticas realizadas, la reacción de amidación llevada a cabo en medios acuosos transcurre probablemente a través de intermedios oxirénicos y ceténicos (Esquema 57).⁹⁵ La formación de cetenas o complejos metal-cetena es crucial para que el proceso de amidación ocurra satisfactoriamente.⁹⁶ Estas especies electrofílicas se pueden formar por oxidación de vinilidenos metálicos, intermedios fácilmente accesibles a partir de alquinos terminales,^{8,97} y que también son electrófilos en el carbono carbénico.

⁹³ Gabriele, B.; Salerno, G.; Veltri, L.; Costa, M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 622, 84.

⁹⁴ Chan, W.-K.; Ho, C.-M.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14796.

⁹⁵ Para un estudio DFT del proceso de oxidación del acetileno, ver: Girard, Y.; Chaquin, P. A. *J. Phys. Chem. A* **2003**, 107, 10462.

⁹⁶ Para una revisión reciente ver: Allen, A. D.; Tidwell, T. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1081.

⁹⁷ *Metal Vinylidenes and Allenylidenes in Catalysis: From Reactivity to Applications in Synthesis*, Eds. Bruneau, C.; Dixneuf, P. Wiley-VCH, **2008**.

6.2.1.2.1 Cetenas: estructura y reactividad

Las propiedades electrónicas de las cetenas derivan de su estructura cumulénica, con los orbitales HOMO y LUMO mutuamente perpendiculares (Figura 15).⁹⁸

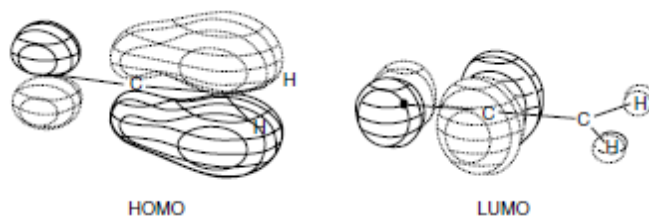
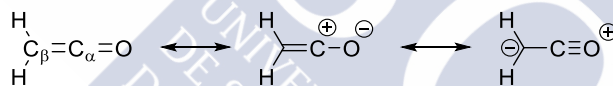


Figura 15. Orbitales moleculares frontera de la cetena

De su estructura se revela una cierta carga negativa sobre el oxígeno y sobre el C_β mientras que el C_α posee carga positiva. Como consecuencia, es susceptible de reaccionar con electrófilos a través del oxígeno, mientras que los nucleófilos atacarán al C_α .

Las estructuras resonantes para la cetena más simple (etenona) se representan en el Esquema 58. Estas fueron utilizadas por Hannay y Smyth⁹⁹ para explicar el momento dipolar de la cetena (1.45 Debye), menor que el formaldehído (2.27 Debyes) y la acroleína (3.04 Debyes), lo que sugiere una acumulación de carga negativa sobre el C_β y una relativa menor carga negativa sobre el oxígeno, al contrario que la mayor parte de aldehídos y cetonas.



Esquema 58. Formas resonantes de la cetena

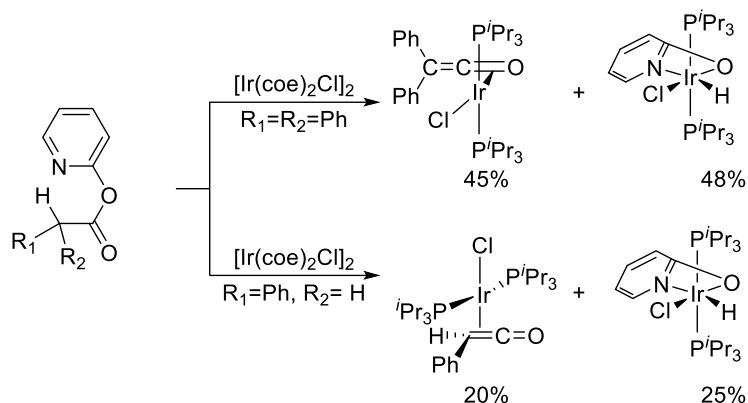
Sobre la complejación metálica de cetenas, el grupo de Grotjahn logró preparar en 1995 el primer complejo Ir^I -cetena, inducido por reacciones de eliminación de ésteres de 2-piridilo.¹⁰⁰ La fragmentación de la sustancia de partida da acceso a diferentes complejos Ir-cetena, con dos grupos arilo o con un grupo arilo o alquilo, siendo estos últimos interesantes al ser la primera vez en detectarse estos complejos metal-cetena monosustituidas (Esquema 59).¹⁰¹

⁹⁸ Reproducción tomada de Ketenes II; Thomas T. Tidwell, *John Wiley and Sons*, 2006 basada en Cossio, F. P.; Ugalde, J. M.; Lopez, X.; Lecea, B. Palomo, C. J. *Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 995.

⁹⁹ Hannay, N. B.; Smyth, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 1357.

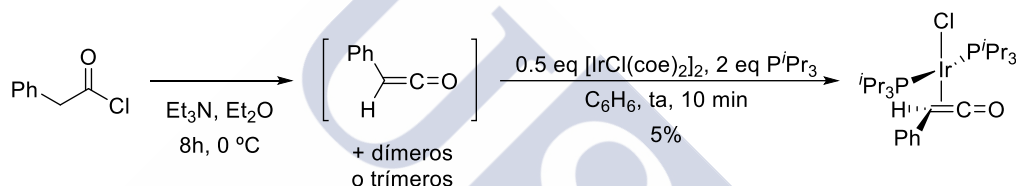
¹⁰⁰ Grotjahn, D. B.; Lo, H. C. *Organometallics* **1995**, 14, 5463.

¹⁰¹ Para ejemplos posteriores, ver: Kandler, H.; Bidell, W.; Janicke, M.; Knickmeier, M.; Veghini, D.; Berke, H. *Organometallics* **1998**, 17, 960.



Esquema 59. Preparación de los complejos de Ir^I de la difenilcetena y de la fenilcetena

Curiosamente, la síntesis directa del complejo Ir^I-cetena a partir de la fenilcetena no fue posible debido a su inestabilidad y tendencia a oligomerizar, logrando únicamente un 5% del complejo deseado (Esquema 60).

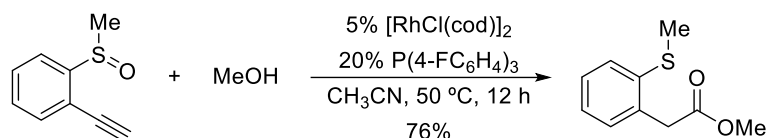


Esquema 60. Síntesis del complejo Ir^I-fenilcetena a partir de la fenilcetena en disolución

6.2.2 Síntesis de amidas lineales mediante amidaciones oxidantes de alquinos

Además del precedente anterior de Wong y Che, en 2013 Lee comenzó a explorar la oxidación de vinilidenos metálicos en condiciones catalíticas y su atrapado con nucleófilos (alcoholes y aminas).¹⁰² En primer lugar se centró en la viabilidad del método tratando de hacer una transferencia intramolecular de oxígeno desde un sulfóxido al vinilideno (oxidación a cetena), para posteriormente atraparlo con nucleófilos como el MeOH (Tabla 12). El proceso transcurre con rendimientos entre moderados a buenos con nucleófilos oxigenados, empleando como catalizador el $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ en presencia de una fosfina deficiente en electrones como la $\text{P}(4\text{-FC}_6\text{H}_4)_3$.

¹⁰² Kim, I.; Lee, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 10023.

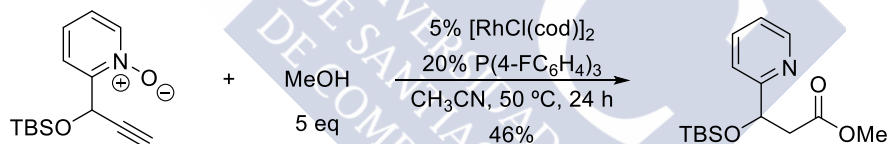
Tabla 12. Exploración y optimización de la adición nucleófila de MeOH a especies ceténicas generadas a partir de un sulfóxido intramolecular.^a

Entrada	Catalizador	Rendimiento ^c
1	CpRuCl(PPh ₃) ₂	5%
2	[CpRu(CH ₃ CN) ₃]PF ₆ /PPh ₃	3%
3	TPRuCl(PPh ₃) ₂	4%
4 ^b	RhCl(PPh ₃) ₃	51%

^a Condiciones de reacción: 0.5 mmol alquino, 5 eq MeOH en 1.25 mL de CH₃CN a 50 °C durante 12 h. ^b 3 mol% de RhCl(PPh₃)₃. ^c Rendimientos determinados por CG.

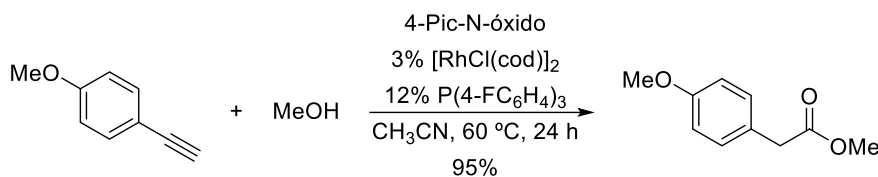
El proceso de exploración de la reacción indica que los complejos neutros y catiónicos de Ru^{II} únicamente conducen a trazas del éster deseado (Tabla 12, entradas 1-3), mientras que el catalizador de Wilkinson, RhCl(PPh₃)₃, da lugar a la formación del éster con rendimientos moderados (Tabla 12, entrada 4) comparado con el dímero de Rh^I.

En un segundo ejemplo se exploró la utilización de *N*-óxidos de piridina como oxidantes en alquinos propargílicos/bencílicos (Esquema 61). En este caso, de nuevo el empleo del catalizador CpRuCl(PPh₃)₂ únicamente dio lugar a trazas del éster deseado, mientras que el catalizador [RhCl(cod)]₂ en presencia de una fosfina deficiente en electrones dio lugar a rendimientos moderados del producto (Esquema 61).

**Esquema 61.** Adición nucleófila de MeOH a especies Rh-cetena generadas a partir de un *N*-óxido intramolecular

A continuación, se exploró el uso del oxidante de forma externa (intermolecular).¹⁰³ Tras un proceso de optimización manteniendo las demás condiciones prácticamente inalteradas, encontraron que el *N*-óxido de la 4-picolina daba los mejores resultados. Tanto diferentes sulfóxidos como otros derivados de *N*-óxidos de piridina dieron peores resultados. De nuevo, el proceso de exploración de las condiciones de reacción muestra como los catalizadores neutros y catiónicos de Ru^{II} dan lugar a rendimientos muy bajos de producto (Tabla 13, entradas 1-3), frente a los buenos resultados que dan los catalizadores neutros de Rh^I (Tabla 13, entrada 4).

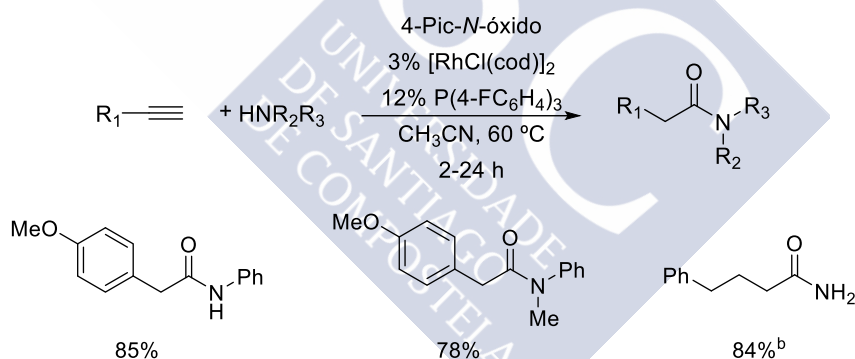
¹⁰³ Para el uso de *N*-hidroxisuccinimida como oxidante intermolecular en ciclación de alcoholes *bis*-homopropargílicos catalizada por complejos de Ru^{II}, ver: a) Trost, B. M.; Rhee, Y. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11680. b) Trost, B. M.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2528.

Tabla 13. Adición nucleófila de MeOH a especies metal-cetena generadas a partir del *N*-óxido de la 4-picolina.^a

Entrada	Catalizador	Rendimiento ^b
1	$\text{CpRuCl(PPh}_3)_2$	6%
2	$[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6/\text{PPh}_3$	3%
3	CpRuCl(dppm)	26%
4	$\text{RhCl(PPh}_3)_3$	80%

^a Condiciones de reacción: 1 mmol alquino, 5 eq MeOH, 2 eq de 4-Pic-N-óxido en 2 mL de CH_3CN a 60°C durante 20 h. ^b Rendimientos determinados por CG empleando el 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno.

El alcance y extensión de la reacción resultó ser amplio en cuanto a la naturaleza de los alquinos y al tipo de nucleófilos oxigenados. Sin embargo, la exploración con nucleófilos nitrogenados (aminas) resultó bastante limitado (Tabla 14) tanto en cuanto al tipo de aminas lineales utilizadas (aminas 1^{as} y 2^{as}) como, especialmente, a la ausencia de ejemplos intramoleculares (formación de lactamas).

Tabla 14. Adición nucleófila de aminas a especies catalíticas Rh-cetena.^a

^a Condiciones de reacción: 1 mmol alquino, 1.2 eq amina, 1.2 eq 4-Pic-N-óxido, 3 mol% $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$, 12 mol% $\text{P(4-FC}_6\text{H}_4)_3$ en 2 mL de CH_3CN . ^b 0.5 mmol alquino, 1.2 eq NH_4NO_3 , 1.2 eq NaPF_6 , 0.15 eq K_2CO_3 , 3 mol% $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$, 12 mol% $\text{P(4-FC}_6\text{H}_4)_3$ en 4 mL CH_3CN .

Según muestra la Tabla 14, la obtención de la amida primaria fue posible mediante el empleo de NH_4NO_3 mientras que para la obtención de amidas terciarias hubo que variar el protocolo según se indica en la Tabla 15 para la dietilamina.

Tabla 15. Adición nucleófila de aminas secundarias a especies catalíticas Rh-cetena.^a

Entrada	Base	Sal	Rendimiento
1 ^a	-	-	11%
2 ^b	-	-	21%
3 ^c	K ₂ CO ₃	-	46%
4 ^d	K ₂ CO ₃	AgPF ₆	48%
5 ^d	K ₂ CO ₃	NaBF ₄	72%
6 ^d	K ₂ CO ₃	NaBPh ₄	92%
7 ^d	K ₂ CO ₃	NaPF ₆	98%

^a Condiciones de reacción: 1.2 eq de amina libre. ^b 1.2 eq de amina·HCl. ^c 1.2 eq de amina·HCl, 0.15 eq de K₂CO₃.
^d Agitación a 60 °C durante 10 min de 1.2 eq de amina·HCl y 1.2 eq de la sal en CH₃CN, filtrar y adicionar sobre 3 mol% de [RhCl(cod)]₂, 12 mol% de P(4-FC₆H₄)₃, 0.15 eq de K₂CO₃, 1.2 eq de 4-Pic-N-óxido y el alquino en CH₃CN.

Cuando intentaron la reacción con la dietilamina libre se obtuvo un bajo rendimiento (11%) de la amida (Tabla 15, entrada 1), mientras que con la sal de amonio se obtuvo un 21% sin adición de base (Tabla 15, entrada 2). Al añadir una base como el K₂CO₃, se obtuvo un rendimiento moderado del 46% (Tabla 15, entrada 3). A continuación, se intentó el intercambio del contraión Cl⁻ de la sal de amonio por diferentes contraiones no nucleofílicos (BF₄⁻, PF₆⁻) a través del calentamiento durante 10 minutos a 60 °C de la sal de amonio con la correspondiente sal. El mejor resultado se obtuvo con el empleo de la sal NaPF₆ al obtenerse un rendimiento cuantitativo de la amida (Tabla 15, entrada 7).

Una vez optimizado el procedimiento se aplicó a otras aminas secundarias como la dimetilamina, la amida de Weinreb y la amina primaria de la serina protegida, con los resultados reflejados en la Tabla 16.

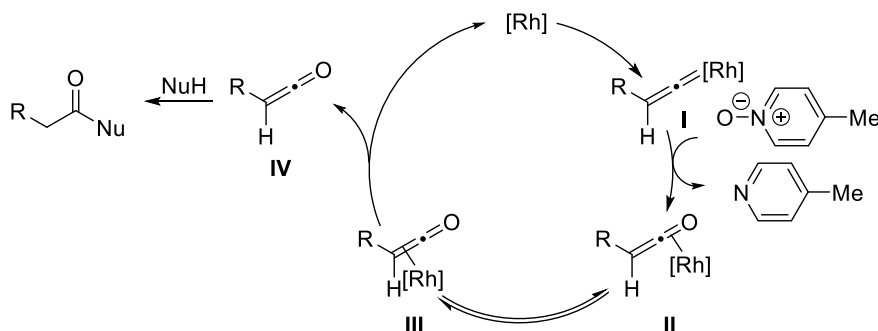
Tabla 16. Adición nucleófila de aminas primarias y secundarias a especies catalíticas Rh-cetena.^a

 75%	 75%	 91%
---------	---------	---------

^a Condiciones de reacción: 0.5 mmol alquino, 1.2 eq amina·HCl, 3 mol% [RhCl(cod)]₂, 12 mol% P(4-FC₆H₄)₃, 1.2 eq 4-Pic-N-óxido, 1.2 eq NaPF₆, 0.15 eq K₂CO₃ en 4 mL CH₃CN a 60 °C.

La propuesta mecanística de Lee para estas amidaciones oxidantes comienza con la formación del Rh-vinilideno (**I**), que experimenta la transferencia de oxígeno desde el N-óxido para formar la especie η^2 -Rh-cetena (**II**) (coordinado por el enlace C=O), en equilibrio con su especie isomérica η^2 -Rh-cetena (**III**) (coordinado por el doble enlace C=C). A continuación, la desmetalación dejaría libre a la cetena **IV**, susceptible de sufrir el ataque por

nucleófilos (oxigenados, nitrogenados), para dar lugar a los productos de reacción (ésteres, amidas) (Esquema 62).



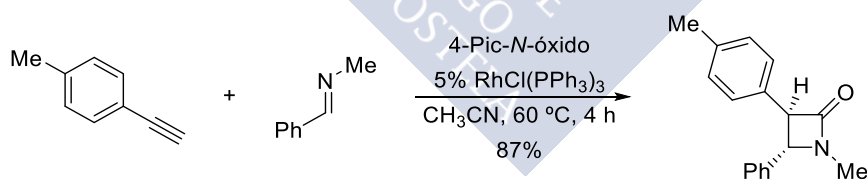
Esquema 62. Mecanismo propuesto por Lee para la adición nucleófila a cetenas catalizada por complejos de Rh^I

6.2.3 Síntesis de lactamas

6.2.3.1 Síntesis de β -lactamas mediante reacciones inter- e intramoleculares de cicloadición [2+2] entre cetenas e iminas

Dentro de las reacciones catalíticas de amidación oxidante de alquinos a especies ceténicas, las cicloadiciones inter- e intramoleculares [2+2] entre iminas y cetenas fueron desarrolladas por Lee¹⁰⁴ y Zhang¹⁰⁵ de forma simultánea.

Basándose en los trabajos previos de amidación oxidante de alquinos, Lee describió la síntesis de β -lactamas a través de la cicloadición intermolecular [2+2] entre cetenas e iminas empleando el catalizador de Wilkinson y el *N*-óxido de la 4-picolina como oxidante (Esquema 63).¹⁰⁴



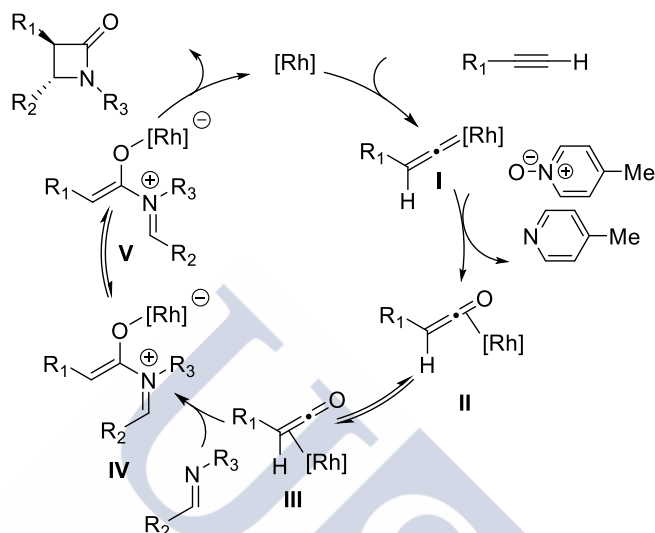
Esquema 63. Síntesis de β -lactamas a través de una cicloadición intermolecular [2+2] entre iminas y cetenas catalizada por Rh^I

El mecanismo propuesto comienza de nuevo con la formación del vinilideno metálico (**I**) (Esquema 64). A continuación, tiene lugar la transferencia de oxígeno del *N*-óxido de la 4-picolina para formar la especie η^2 -ceténica de rodio (**II**), que está en equilibrio

¹⁰⁴ Kim, I.; Roh, S. W.; Lee, D. G.; Lee, C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2482.

¹⁰⁵ Wang, Y.; Zheng, Z.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9572.

con la otra especie η^2 -ceténica **III**.¹⁰⁶ La adición nucleófila de la imina a la especie Rh-cetena generaría la especie zwitteriónica intermedia **IV**. La formación preferentemente en *trans* entre los sustituyentes de las β -lactamas sugiere que el último paso es la isomerización del iminio **IV** al **V**¹⁰⁷ para, finalmente, generar las β -lactamas a través de un cierre electrocíclico conrotatorio de cuatro electrones.

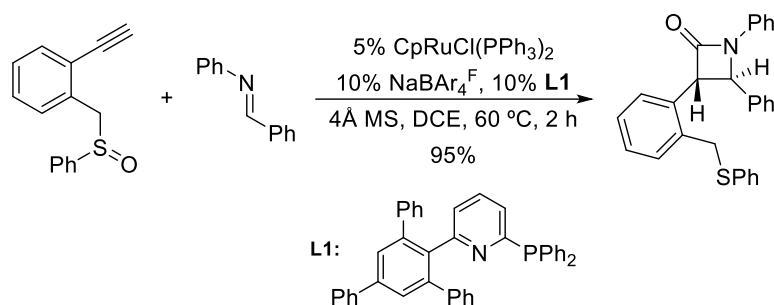


Esquema 64. Mecanismo para la formación de β -lactamas catalizada por Rh^{I}

Por su parte, Zhang describió la síntesis de β -lactamas y ciclobutanonas, en reacciones de carácter intra- e intermolecular, a través de la oxidación de alquinos terminales catalizada por Ru^{II} mediante transferencia intramolecular de oxígeno a partir de sulfóxidos,¹⁰⁵ previamente instalados en las moléculas. Se trata de cicloadiciones [2+2] entre cetenas e iminas de forma intermolecular para dar β -lactamas (Esquema 65), o bien entre cetenas y alquenos de forma intramolecular para dar ciclobutanonas (Esquema 66).

¹⁰⁶ a) Bleuel, E.; Laubender, M.; Weberndörfer, B.; Werner, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 156. b) Grotjahn, D. B.; Collins, L. S. B.; Wolpert, M.; Bikzhanova, G. A.; Lo, H. C.; Coms, D.; Hubbard, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8260.

¹⁰⁷ Para la isomerización *cis-trans* de iminas, ver: Jiao, L.; Liang, Y.; Xu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6060. Para la isomerización *cis-trans* de iminas a través de la formación de metalaciclos, ver: Zhang, Z.; Liu, Y.; Ling, Y.; Li, Y.; Dong, Y.; Gong, M.; Zhao, X.; Zhang, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 4330.



Esquema 65. Síntesis de β -lactamas mediante una cicloadición intermolecular [2+2] entre cetenas e iminas catalizada por Ru^{II}

El proceso de optimización de la reacción resultó interesante al encontrar que las especies de Ru^{III} son completamente inactivas para esta transformación. En el caso de los complejos de Ru^{II} como el $\text{CpRuCl(PPh}_3)_2$, catalizador habitual para la generación de vinilidenos de rutenio,^{12, 31b, 108} fue necesario su conversión en especies catiónicas por adición de sales inorgánicas capaces de abstraer el cloruro. Finalmente, se obtuvo una generación más eficiente del vinilideno mediante el uso de ligandos más rígidos coordinados al rutenio, como los AZARYPHOS,¹⁰⁹ conocidos por facilitar la hidratación *anti*-Markovnikov de alquinos terminales.¹¹⁰

La obtención de ciclobutanonas y β -lactamas es característico de la química de cetenas, por lo que la ruta mecanística más favorecida implicaría la formación de la cetena como intermedio clave (**II**), a partir de la oxidación intramolecular del vinilideno (**I**) por parte del sulfóxido, seguida de una cicloadición [2+2] para dar las β -lactamas. La ruta alternativa comenzaría, tras la generación del vinilideno (**I**), con una cicloadición [2+2],¹¹¹ seguido de la oxidación intramolecular de la especie carbénica de rutenio (**III**),¹¹² ruta no descartable por carecer de pruebas mecanísticas (Esquema 66).

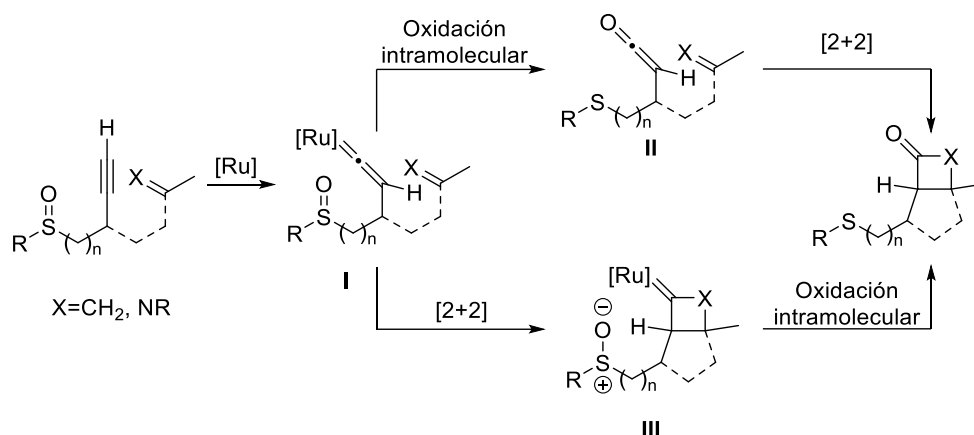
¹⁰⁸ Bruce, M.; Wallis, R. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 1471.

¹⁰⁹ Hintermann, L.; Dang, T. T.; Labonne, A.; Kribber, T.; Xiao, L.; Naumov, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7167.

¹¹⁰ Labonne, A.; Kribber, T.; Hintermann, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5853.

¹¹¹ a) Alvarez, P.; Lastra, E.; Gimeno, J.; Bassetti, M.; Falvello, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 238. b) Kang, X.; Zuckerman, N. B.; Konopelski, J. P.; Chen, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1412.

¹¹² Trost, B. M.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11680.

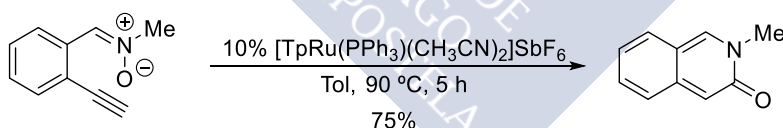


Esquema 66. Propuesta mecanística y propuesta alternativa

El empleo de sulfóxidos propargílicos en ausencia de la imina, bajo las mismas condiciones de reacción, proporcionó los correspondientes tioésteres α,β -insaturados por adición nucleófila y posterior reagrupamiento.¹¹³

6.2.3.2 Síntesis de δ -lactamas (isoquinolinas) mediante electrociclaciones

Como continuación del trabajo previo de generación de cetenas a través de una transferencia de oxígeno desde epóxidos a vinilidenos de rutenio,¹¹⁴ Liu se propuso explorar la transferencia intramolecular de oxígeno desde nitronas con el fin de obtener α -piridonas o 3(2H)-isoquinolonas mediante electrociclaciones (Esquema 67).¹¹⁵ El catalizador utilizado fue el complejo catiónico de Ru^{II} , $[TpRu(PPh_3)(CH_3CN)_2]SbF_6$, empleado anteriormente con los epóxidos.



Esquema 67. Cicloisomerización de nitronas catalizada por rutenio

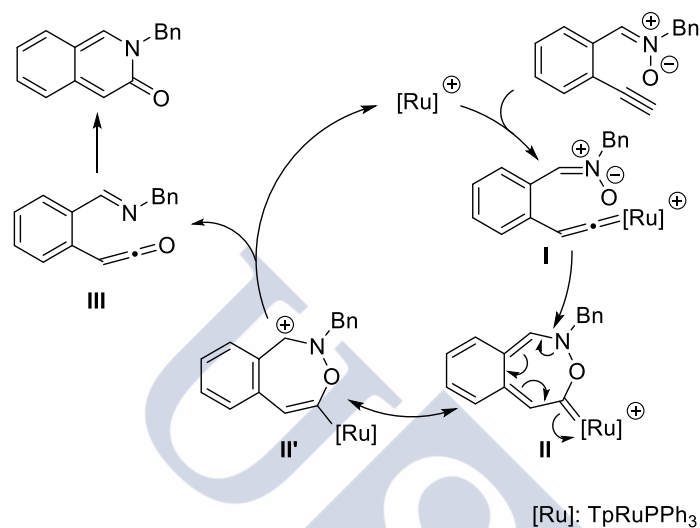
La propuesta mecanística de Liu comienza con la formación inicial del vinilideno catiónico de rutenio **I**, que experimentaría una electrociclación de $8e^-$ para formar el

¹¹³ Zheng, R.; Wang, Y.; Zhang, L. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 3144.

¹¹⁴ Para transferencias de oxígeno desde epóxidos catalizada por Ru^{II} , ver: a) Madhushaw, R. J.; Liu, M.-Y.; Sohel, S. M. A.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6895. b) Yeh, K.-L.; Liu, B.; Lo, C.-Y.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6510. c) Datta, S.; Chang, C.-L.; Yeh, K.-L.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9294. d) Shen, H.-C.; Pal, S.; Lian, J.-J.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15762. e) Lo, C.-Y.; Guo, H.-Y.; Lian, J.-J.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3930. f) Lin, M.-Y.; Madhushaw, R. J.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7700. g) Lin, M.-Y.; Maddirala, S. J.; Liu, R.-S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1745.

¹¹⁵ Pati, K.; Liu, R.-S. *Chem. Commun.* **2009**, 5233.

heterociclo de siete miembros **II**. Este se encuentra en resonancia con la especie catiónica **II'**, donde el centro catiónico está estabilizado por el anillo bencénico (bencílico) y el átomo de nitrógeno. Esta especie catiónica facilitaría la ruptura del enlace N-O para dar la especie neutra **III**, con la imina y la cetena presentes y libres. Esta especie cetena-imina sería susceptible de experimentar una nueva electrociclación de $6e^-$ para formar las α -piridonas y las isoquinolonas.



Esquema 68. Mecanismo propuesto para la electrociclación de nitronas a isoquinolonas



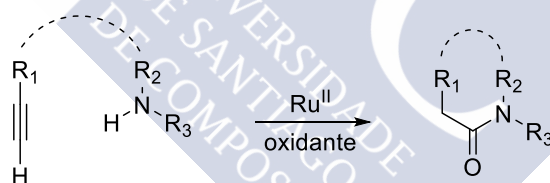


7.OBJETIVO



Como se ha dicho anteriormente, los enlaces amida juegan un papel esencial en las moléculas más importantes de los organismos vivos y además se encuentran presentes en un gran número de compuestos farmacológicamente activos y en materiales orgánicos sintéticos de gran utilidad (nylon, hidrogeles, etc.).¹¹⁶ La preparación de amidas mediante la oxidación directa de alquinos y aminas empleando catalizadores de metales de transición (amidación oxidante) ha suscitado interés en los últimos años por las atractivas ventajas que ofrece (evitando el uso directo de ácidos carboxílicos) y por las nuevas rutas sintéticas que abre.

Esta oxidación y funcionalización de alquinos conllevaría la formación de vinilidenos metálicos en condiciones catalíticas para ser oxidados a intermedios tipo cetena mediante la transferencia de oxígeno desde un oxidante. El atrapado de las especies ceténicas con las aminas daría lugar a las correspondientes amidas. Dada la experiencia del grupo de investigación en reacciones de ciclación (cicloisomerizaciones y cicloadiciones) catalizadas por metales de transición (Ru, Os, etc.) en las que intervienen especies vinilidénicas,^{31, 58} nos propusimos estudiar de forma exhaustiva la transferencia de oxígeno intermolecular a dichas especies con el fin de lograr la formación de lactamas de un modo general, objetivo que todavía no se ha logrado con otros métodos (Rh, Au, etc.). Un segundo objetivo general sería el estudio del proceso intermolecular, es decir, la reacción de amidación oxidante de alquinos con aminas (1^{as} y 2^{as}) catalizada por complejos de Ru^{II}, metal con mayor compatibilidad biológica y ambiental que el Rh (Esquema 69).



Esquema 69. Síntesis de amidas y lactamas mediante amidaciones oxidantes de alquinos catalizada por complejos de Ru^{II}

¹¹⁶ a) de Figueiredo, R. M.; Suppo, J.-S.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12029. b) Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. *Nature* **2011**, *480*, 471.



8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

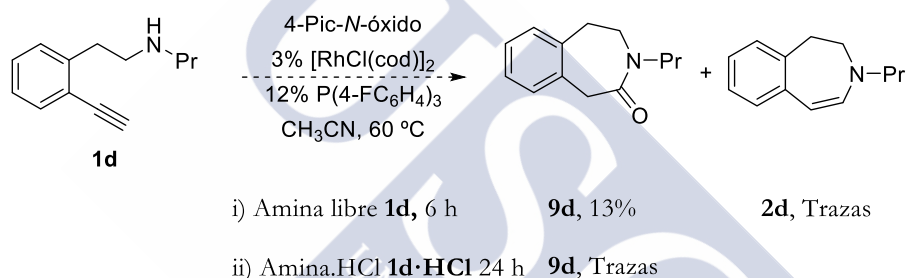




8.1 Exploración inicial de la amidación oxidante de alquinos intramolecular

Ante las dificultades de obtención de benzazepinonas a partir de amidas y vinilidenos metálicos (ver 4.3.3 Otros intentos de ciclación, pág. 58), nos planteamos el acceso a dichos núcleos a través de la oxidación del correspondiente vinilideno metálico y atrapado con aminas (amidación oxidante). El agente elegido para la oxidación intermolecular del vinilideno fue el *N*-óxido de la 4-picolina (4-Pic-*N*-óxido), al presentar los mejores resultados en la catálisis de Rh^I-vinilidenos descrita por Lee.¹⁰²

El primer ejemplo ensayado fue con la alquinilfenetilamina **1d** en las mismas condiciones de reacción empleadas por Lee,¹⁰² con el fin de obtener la lactama de siete miembros, la 3-benzazepinona **9d**, por ataque nucleófilo de la amina sobre la cetena intermedia (Esquema 70).



Esquema 70. Ciclación oxidante de **1d** y **1d**·HCl catalizada por Rh^I

Para ello se preparó una mezcla de la alquinilfenetilamina **1d** en CH₃CN en presencia de 3 mol% de [RhCl(cod)]₂, 12 mol% de P(4-FC₆H₄)₃ y 1.2 eq del *N*-óxido de la 4-picolina, que se calentó a 60 °C. Desafortunadamente, solo se observó por ¹H RMN un 13% de la lactama **9d**, junto con trazas de la 3-benzazepina **2d** al cabo de 6 horas de reacción. Lo que indica este resultado es que se formó el vinilideno de rodio, pero que las condiciones de reacción no son apropiadas para que tenga lugar una ciclación oxidante eficiente. La presencia de trazas de la 3-benzazepina indica que, una vez generado el vinilideno, éste puede oxidarse a la cetena o bien sufrir la ciclación directa por parte de la amina. Al realizar la ciclación sobre la sal de amonio, solo se observan trazas de la lactama por ¹H RMN tras 24 horas de reacción. Al aumentar la dilución se favoreció la ciclación, pero en ningún caso se logró superar el 20% de formación de la benzazepinona **9d**.

Esta primera toma de contacto indica que los catalizadores de Rh^I, en las condiciones exitosas descritas en la bibliografía para casos intermoleculares, no son adecuados para la variante intramolecular y necesitarían un proceso de optimización. A pesar del poco crédito dado a los catalizadores de Ru^{II} en los procesos intermoleculares descritos en el trabajo de Lee,¹⁰² no deberían descartarse ya que han mostrado una alta eficacia en la formación de

vinilidenos metálicos, con capacidad de ser oxidados en presencia de sulfóxidos internos para dar cicloadiciones [2+2].¹⁰⁵

A la vista de estos resultados nos pareció más conveniente realizar un estudio de la variante intermolecular con vistas a establecer las condiciones de reacción.

8.2 Amidación oxidante de alquinos intermolecular: síntesis de amidas

8.2.1 Optimización

Los sustratos de partida elegidos inicialmente fueron el fenilacetileno **3a** y la *N*-metilfenetilamina **4a** como amina secundaria, por similitud con la alquinilfenetilamina **1d** (Tabla 17).

Tabla 17. Amidación oxidante intermolecular catalizada por complejos de Rh^I.^a

$\text{Ph-C}\equiv\text{CH} + \text{Me-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ph} \xrightarrow[\text{Disolvente, T}^a, 24 \text{ h}]{[\text{Rh}], 4\text{-Pic-N-óxido}} \text{Ph-C(=O)-N(Me)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ph}$

3a **4a** **5aa**

Entrada	Catalizador	Disolvente	T (°C)	Amida 5aa (%) ^d
1	[RhCl(cod)] ₂ /P(4-FC ₆ H ₄) ₃	CH ₃ CN	60	SP
2	RhCl(PPh ₃) ₃	CH ₃ CN	60	SP
3 ^b	[Rh(cod) ₂]BF ₄ /BINAP	DCE	80	SP
4 ^c	[RhCl(cod)] ₂ /P(4-FC ₆ H ₄) ₃	CH ₃ CN	60	92%

^a Condiciones de reacción *A_{Rh}*: 0.4 mmol **3a**, 1.2 eq **4a**, 3 mol% [RhCl(cod)]₂, 12 mol% P(4-FC₆H₄)₃, 1.2 eq 4-Pic-N-óxido en 0.8 mL de CH₃CN. ^b 20 mol% [Rh(cod)₂]BF₄ y 20 mol% de BINAP. ^c Condiciones de reacción *B_{Rh}*: 0.4 mmol **3a**, 1.2 eq de **4a**·HCl, 3 mol% [RhCl(cod)]₂, 12 mol% P(4-FC₆H₄)₃, 1.2 eq 4-Pic-N-óxido, 1 eq de KPF₆ y 0.3 eq de K₂CO₃ en 0.8 mL de CH₃CN. ^d Productos determinados por ¹H RMN y rendimientos aislados.

Al utilizar las condiciones *A_{Rh}* descritas por Lee, comprobamos que la metilfenetilamina permanece inalterada tras 24 horas de reacción a 60 °C (Tabla 17, entrada 1). El mismo resultado se obtuvo cuando se empleó el catalizador de Wilkinson (Tabla 17, entrada 2). Estos resultados concuerdan con los observados por Lee ya que las reacciones con las aminas libres daban únicamente trazas de la amida **5aa**. Al emplear las condiciones descritas por Tanaka para la cicloisomerización de 2-sililetinilfenoles y anilinas a través de vinilidenos de Rh con migraciones 1,2 de silicio, [Rh(cod)₂]BF₄ y BINAP en DCE a 80 °C,¹¹⁷ se recuperó la sustancia de partida **4a** inalterada, al igual que al calentar a 100 °C (Tabla 17, entrada 3). Sin embargo, como ya había descrito Lee,¹⁰² cuando se emplea la sal de amonio

¹¹⁷ a) Kanno, H.; Nakamura, K.; Noguchi, K.; Shibata, Y.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1654. b) Namba, T.; Kawauchi, S.; Shibata, Y.; Kanno, H.; Tanaka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3004.

4a·HCl como sustancia de partida (*condiciones de reacción B_{Rh}*) se obtiene la amida **4aa** con un 92% de rendimiento (Tabla 17, entrada 4).

A raíz del singular comportamiento de la amina libre **4a** frente a su sal de amonio **4a·HCl** en presencia de complejos de Rh^I, quisimos analizar la reactividad en presencia de catalizadores de Ru^{II} por tratarse de un metal más económico, con una baja toxicidad y compatible con organismos vivos, además de tener una demostrada eficiencia en los procesos de formación de vinilidenos metálicos (Tabla 18).

Tabla 18. Amidación oxidante intermolecular catalizada por complejos de Ru^{II}.^a

$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{CH} + \text{Me}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph})_2 \xrightarrow[\text{Disolvente, 100 } ^\circ\text{C, 24 h}]{[\text{Ru}], \text{ 4-Pic-N-óxido}} \text{Ph}-\text{CH}=\text{C}(\text{O}-\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph})$

3a **4a** **5aa**

Entrada	Catalizador	Disolvente	Amida 5aa (%) ^c
1 ^b	[RuCl ₂ (<i>p</i> -cym)] ₂ /Fosfinas	Tol o DCE	SP
2	CpRuCl(PPh ₃) ₂	Tol	SP
3	CpRuCl(PPh ₃) ₂	CH ₃ CN	Trazas
4	CpRuCl(PPh ₃) ₂	DCE	72%

^a *Condiciones de reacción:* 0.4 mmol **3a**, 2 eq **4a**, 10 mol% CpRuCl(PPh₃)₂, 2 eq 4-Pic-N-óxido en 2 mL de DCE a 100 °C. ^b 10 mol% [RuCl₂(*p*-cym)]₂, 20 mol% fosfina (PPh₃, P(4-FC₆H₄)₃, P(4-OMeC₆H₄)₃). ^c Productos determinados por ¹H RMN y rendimientos aislados.

Comenzamos la evaluación con el empleo de las condiciones descritas por Goobßen para la adición *anti*-Markovnikov de ácidos carboxílicos a alquinos,¹¹⁸ [RuCl₂(*p*-cym)]₂ con diferentes fosfinas (PPh₃, P(4-FC₆H₄)₃ o P(4-OMeC₆H₄)₃) en tolueno o DCE a 100 °C, sin observarse nada más que la amina de partida sin reaccionar (Tabla 18, entrada 1). A continuación se llevó a cabo la reacción en presencia del catalizador neutro CpRuCl(PPh₃)₂ en tolueno, un disolvente apolar y poco coordinante que mostró buenos resultados en la formación de vinilidenos rutenio.³¹ Desafortunadamente, no se observó evolución de la amina de partida (Tabla 18, entrada 2). Al emplear CH₃CN, disolvente polar y coordinante,^{102, 104} se observaron trazas de la amida **5aa** (Tabla 18, entrada 3). Para nuestra satisfacción, al realizar la reacción con el CpRuCl(PPh₃)₂ en DCE se obtuvo la amida **5aa** con un 72% de rendimiento como una mezcla de rotámeros inseparable (Tabla 18, entrada 4). El DCE es un disolvente poco coordinante, no básico (Lewis) y con una alta polarizabilidad,¹¹⁹ lo que ayudaría a estabilizar enlaces covalentes en formación a través de estados de transición polares, y que ya fue empleado previamente por Zhang en la formación de intermedios Ru-

¹¹⁸ Gooben, L. K.; Paetzold, J.; Koley, D. *Chem. Commun.* **2003**, 706.

¹¹⁹ Para un punto de vista reciente sobre el uso del DCE como disolvente, ver: Sherwood, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 14286.

cetena.¹²⁰ Además, no se observó variación en el rendimiento de la reacción cuando se llevó a cabo al aire y sin precauciones por intentar preservar las condiciones de reacción de la humedad. Con este primer resultado interesante, se pone de manifiesto la posibilidad de llevar a cabo la amidación oxidante de alquinos intermolecular catalizada por complejos de Ru^{II} en presencia de aminas libres.

De forma general, en la Tabla 19 se reflejan los resultados más relevantes del proceso de optimización.

Tabla 19. Optimización de las condiciones de reacción.^a

$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{CH}$ (3a) + $\text{Me}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph})_2$ (4a) $\xrightarrow[\text{DCE (0.2 M), 100 }^\circ\text{C}]{\text{2 eq 4-Pic-N-óxido, 10\% CpRuCl(PPh}_3)_2}$ $\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{Me})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph})$ (5aa)

Entrada	Variación de las condiciones	Amida 5aa (%) ^d
1	5% de CpRuCl(PPh ₃) ₂	90%
2	3% de CpRuCl(PPh ₃) ₂	65%
3 ^b	0.13 M en DCE	96%
4 ^c	60 °C	9%
5 ^c	1.2 eq de 4-Pic-N-óxido	54%
6 ^c	1 eq de amina	52%

^a Condiciones de reacción: 0.4 mmol **3a**, 2 eq **4a**, 2 eq de 4-Pic-N-óxido en 2 mL de DCE en tubo sellado a 100 °C durante 24 h. ^b 5 mol% de CpRuCl(PPh₃)₂. ^c 5 mol% de CpRuCl(PPh₃)₂, 0.13 M en DCE. ^d Rendimientos aislados.

De las condiciones de reacción, fue posible disminuir la carga catalítica del catalizador hasta un 5 mol%, con un incremento de rendimiento de **5aa** hasta un 90% (Tabla 19, entrada 1), mientras que la disminución de la carga catalítica hasta un 3 mol% provocó una caída notable en el mismo (Tabla 19, entrada 2). Al disminuir la concentración de 0.2 M a 0.13 M se obtuvo un ligero incremento en el rendimiento de la reacción (Tabla 19, entrada 3). A partir de este resultado se tomó 0.13 M como la concentración idónea para llevar a cabo la transformación. Al descender la temperatura hasta 60 °C disminuye drásticamente el rendimiento de la amida **5aa** (Tabla 19, entrada 4). De la misma manera, la disminución de la cantidad de oxidante y de la amina afecta a la eficiencia del proceso, disminuyendo de manera notable el rendimiento del mismo (Tabla 19, entradas 5 y 6).

Esta necesidad de emplear un exceso de amina (2 eq) para obtener excelentes rendimientos, nos hizo pensar en la posibilidad de que la amina pudiera estar jugando un papel como ligando sobre el centro metálico, siendo capaz de facilitar la disociación del Cl⁻ y

¹²⁰ 5 mol% CpRuCl(PPh₃)₂, 10 mol% NaBAR₄^F y 10 mol% L₂ en DCE, con moléculas sieves a una temperatura de 60 °C. Ver ref 105.

formarse especies catiónicas. Por esta razón, probamos la reacción con la sal de amonio **4a·HCl** (Tabla 20).

Tabla 20. Optimización de las condiciones de reacción con **4a·HCl**.^a

$\text{Ph-C}\equiv\text{CH} + \text{Cl}^- \text{N}^+(\text{Me})(\text{CH}_2)_2\text{Ph} \xrightarrow[\text{DCE, 100 } ^\circ\text{C}]{\text{4-Pic-N-óxido, 5\% CpRuCl(PPh}_3)_2} \text{Ph-CH}_2\text{-C(=O)-N(Me)(CH}_2)_2\text{Ph}$

3a **4a·HCl** **5aa**

Entrada	4a·HCl (eq)	KPF ₆ (eq)	K ₂ CO ₃ (eq)	Amida 5aa (%) ^c
1	2	0	0	SP
2	2	1	0.3	96%
3	1	1	0.3	91%
4	1	0	0.3	20%
5 ^b	1 (4a)	1	0	96%

^a Condiciones de reacción: 0.4 mmol de **3a**, 5 mol% de CpRuCl(PPh₃)₂, 2 eq de 4-Pic-N-óxido en 3 mL de DCE en tubo sellado a 100 °C durante 24 h. ^b Amina libre **4a**. ^c Rendimientos aislados.

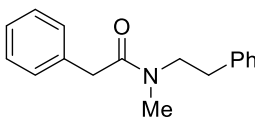
Lo que se observó es que, a diferencia del caso de Lee, el empleo de la sal de amonio en ausencia de base no da lugar a ningún tipo de reactividad (Tabla 20, entrada 1) mientras que el proceso se convierte en cuantitativo cuando se emplean 2 eq de la sal de amonio **4a·HCl** en presencia de 1 eq de KPF₆ y de 0.3 eq de K₂CO₃ (Tabla 20, entrada 2). El mismo resultado se obtiene con 1 eq de la sal de amonio **4a·HCl**, lo que puede indicar que una liberación lenta de la amina aumenta la eficiencia del proceso dado que ya es la sal de potasio la encargada de facilitar que el catalizador neutro disocie el Cl⁻ para formar la especie catiónica activa (Tabla 20, entrada 3). La ausencia de KPF₆ hace disminuir el rendimiento hasta un 20%, lo que refleja el papel fundamental de las especies catiónicas en el proceso (Tabla 20, entrada 4). Finalmente, un resultado plenamente satisfactorio se logró al hacer reaccionar la amina libre **4a** en presencia de la sal de potasio, lo que fijamos como las condiciones óptimas de la reacción (Tabla 20, entrada 5).

En la Tabla 21 se muestra una comparativa de los resultados obtenidos en la reacción de amidación oxidante de los alquinos **3a** y **3b** con las aminas **4a** y **4b** catalizada por los complejos de Ru^{II} y Rh^I.

Tabla 21. Comparativa de amidaciones oxidantes intermoleculares de alquinos con aminas secundarias catalizadas por complejos de Rh^I y Ru^{II}.^a

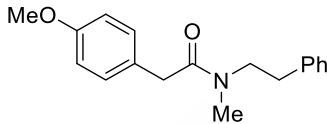
$$\text{Ar}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} + \text{MeNHR} \xrightarrow[\text{[Rh] o [Ru]}]{4\text{-Pic-N-óxido}} \text{Ar}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{Me})\text{R}$$

3a,b



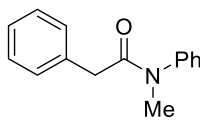
5aa

4a,b

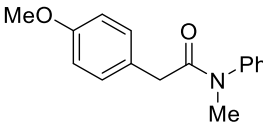


5ba

5aa-5bb



5ab



5bb

Entrada	3	Ar	R	4	Amida	[Rh] ^a	[Ru] ^c /[Ru] ^d
1	3a	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	4a 4a·HCl	5aa	0% 92% ^b	96%/91% 96%/ND
2	3b	4-OMePh	CH ₂ CH ₂ Ph	4a 4a·HCl	5ba	Trazas ND	88%/89% ND
3	3a	Ph	Ph	4b	5ab	79%	99%/95%
4	3b	4-OMePh	Ph	4b	5bb	85%	92%/90%

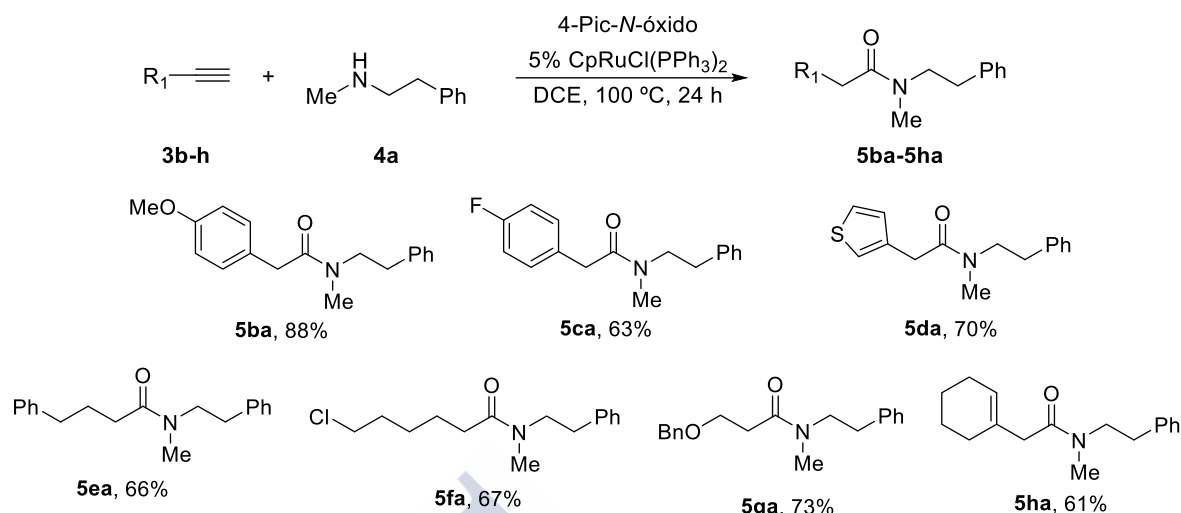
^a Condiciones de reacción *A_{Rh}*: 0.4 mmol de **3**, 1.2 eq de **4**, 3 mol% de [RhCl(cod)]₂, 12 mol% P(4-FC₆H₄)₃, 1.2 eq de 4-Pic-N-óxido en CH₃CN a 60 °C durante 24 h. ^b Condiciones de reacción *B_{Rh}*: 0.4 mmol **3**, 1.2 eq de **4·HCl**, 3 mol% [RhCl(cod)]₂, 12 mol% P(4-FC₆H₄)₃, 1.2 eq 4-Pic-N-óxido, 1 eq de KPF₆ y 0.3 eq de K₂CO₃ en 0.8 mL de CH₃CN a 60 °C durante 24 h. ^c Condiciones de reacción *A_{Ru}*: 0.4 mmol de **3**, 2 eq de **4**, 5 mol% de CpRuCl(PPh₃)₂, 2 eq de 4-Pic-N-óxido en DCE a 100 °C durante 24 h. ^d Condiciones de reacción *B_{Ru}*: 0.4 mmol de **3**, 1 eq de **4**, 1 eq KPF₆, 5 mol% de CpRuCl(PPh₃)₂, 2 eq de 4-Pic-N-óxido en DCE a 100 °C durante 24 h. ND = no determinado.

Al contrario que la fenetilamina **4a**, en el caso de la *N*-metilanilina **4b** se pudo utilizar en forma libre con ambos catalizadores de Rh^I y Ru^{II}. Los resultados obtenidos con el catalizador de rutenio son ligeramente superiores a los obtenidos con el catalizador de rodio. Además, en el caso del rutenio, las aminas se pueden utilizar directamente en su forma libre en cualquiera de las condiciones de reacción (*A_{Ru}* y *B_{Ru}*), con resultados comparables.

8.2.2 Alcance de la amidación oxidante de alquinos con aminas secundarias

A continuación se realizó un estudio del alcance y extensión de la reacción de amidación oxidante de alquinos con aminas secundarias en las condiciones optimizadas *A_{Ru}* y *B_{Ru}* (Tabla 21). En primer lugar se examinó el alcance de la reacción sobre el alquino (Tabla 22).

Tabla 22. Alcance de la reacción catalizada por Ru^{II} con los alquinos **3b-h** y la N-metilfenetilamina **4a**.^a

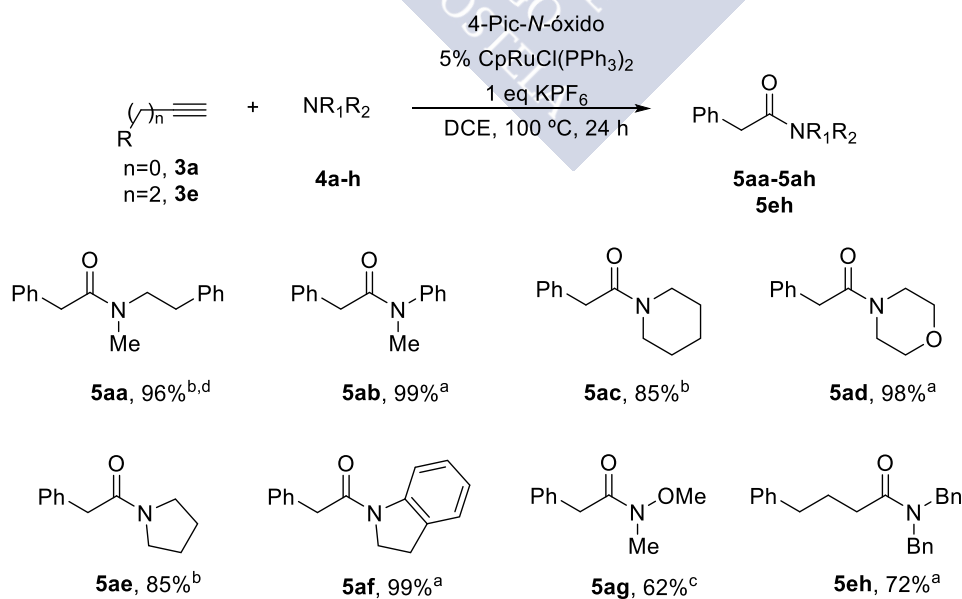


^a Condiciones de reacción A_{Ru}. Las amidas **5ca-5ha** se aislaron como una mezcla de rotámeros inseparables.

Tanto sustratos aromáticos con sustituyentes electrodonadores o electroatrayentes como sustratos heteroaromáticos dieron lugar a las amidas correspondientes **5ba-5da** con buenos o muy buenos rendimientos. Asimismo, alquinos alifáticos lineales y funcionalizados, así como eninos dieron lugar a las amidas correspondientes **5ea-5ha** con buenos rendimientos.

También se probó la amidación oxidante de **3a** y **3e** con diferentes aminas secundarias (Tabla 23).

Tabla 23. Alcance de la reacción catalizada por Ru^{II} con los alquinos **3a,e** y las aminas secundarias **4a-h**.^a



^a Condiciones de reacción A_{Ru}. ^b Condiciones de reacción B_{Ru}. ^c Condiciones de reacción B_{Ru} con 1 eq de **4g·HCl** y 0.3 eq de K₂CO₃. ^d Mezcla de rotámeros inseparables.

Así, las aminas cíclicas de seis y cinco eslabones **4c-4f** reaccionaron de forma eficaz para dar las amidas terciarias cíclicas **5ac-5af** con buenos o excelentes rendimientos. Por su parte, la *N,O*-dimetilhidroxilamina dio lugar a la amida de Weinreb **5ag**,¹²¹ con un 62% de rendimiento (en este caso se empleó el hidrocloreto **4g·HCl** como sustancia de partida). Finalmente, la dibencilamina **4h** dio lugar a la amida terciaria dibencilada **5eh** con un 72% de rendimiento.

8.2.3 Optimización

A continuación, se analizó la amidación oxidante de alquinos con aminas primarias con el fin de obtener amidas secundarias, funcionalidad muy importante al estar presente en péptidos y proteínas. Comenzamos con una reevaluación de las condiciones optimizadas para las aminas secundarias con la amidación oxidante de la fenetilamina **4i** (Tabla 24).

Tabla 24. Optimización de las condiciones de reacción con **4i·HCl**.^a

$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{CH}$ (**3a**) + $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ph}$ (**4i**) $\xrightarrow[\text{DCE, 100 } ^\circ\text{C}]{\text{4-Pic-N-óxido, 5\% CpRuCl(PPh}_3)_2, \text{ Aditivos}}$ $\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ph}$ (**6ai**)

Entrada	4i (eq)	4i·HCl (eq)	KPF ₆ (eq)	K ₂ CO ₃ (eq)	Amida 6ai (%) ^b
1	2	-	0	0	80%
2	1	-	0	0	44%
3	-	2	0	0	SP
4	-	2	1	0.3	99%
5	-	1	1	0.3	99%
6	-	1	0	0.3	40%
7	1	-	1	0	99%

^a Condiciones de reacción: 0.4 mmol de **3a**, 5 mol% de CpRuCl(PPh₃)₂, 2 eq de 4-Pic-N-óxido, en 3 mL de DCE en tubo sellado a 100 °C durante 24 h. ^b Rendimientos aislados.

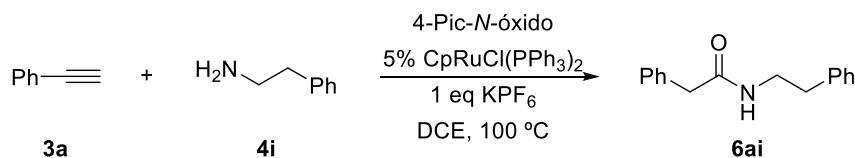
Al igual que en el caso de las aminas secundarias (Tabla 20), al disminuir el número de equivalentes de amina se produce una clara disminución del rendimiento (Tabla 24, entradas 1 y 2). Una situación similar a la ocurrida en las aminas secundarias se observó al valorar los efectos del uso de la sal de amonio y de los aditivos (Tabla 24, entradas 3 a 6). Por último, las condiciones óptimas de reacción con la amina primaria **4i** se determinaron con el uso de 1 eq de amina libre (**4i**) y 1 eq de KPF₆ (Tabla 24, entrada 7) similar al de las aminas secundarias (Tabla 20, entrada 5).

Por la especial importancia de la formación de amidas secundarias (enlaces peptídicos) se hizo una nueva optimización con evaluación del tipo de catalizadores,

¹²¹ Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815.

disolventes, temperatura, aditivos y oxidantes. Los resultados obtenidos se reflejan en la Tabla 25.

Tabla 25. Optimización de la reacción de amidación oxidante de **4i** catalizada por metales de transición.^a



Entrada	Condiciones	Amida 6ai (%) ^g
1 ^b	[RhCl(cod)] ₂ /P(4-FC ₆ H ₄) ₃ en CH ₃ CN a 60 °C	Trazas
2 ^c	RhCl(PPh ₃) ₃ en CH ₃ CN a 60 °C	SP
3 ^d	CpRuCl(dppe)/NaBAR ₄ ^F en PhCl a 110 °C	24%
4 ^e	10% [Cp* ⁺ Ru(CH ₃ CN) ₃]PF ₆ / 20% tBu ₃ P.BF ₄ / 10% Et ₄ NCl	Trazas
5	DCE	99%
6	Tol	SP
7	CH ₃ CN	Trazas
8	H ₂ O	0%
9	H ₂ O/DCE 95:5	98%
10	H ₂ O/DCE 95:5 con 1.1 eq 4-Pic-N-óxido	98%
11	H ₂ O/DCE 95:5 sin KPF ₆	0%
12	H ₂ O/DMSO o H ₂ O/DMF	SP
13	60 °C	Trazas
14	0.5 eq KPF ₆	54%
15 ^f	N-hidroxisuccinimida/NaHCO ₃	50% ^g
16 ^f	H ₂ O/Py	Descomp.
17	Sin 4i	Descomp.

^a Condiciones de reacción: 0.4 mmol **3a**, 0.4 mmol **4i**, 2 eq 4-Pic-N-óxido en 3 mL de disolvente a 100 °C durante 24 h. ^b 3 mol% de [RhCl(cod)]₂ y 12 mol% de P(4-FC₆H₄)₃. ^c 5 mol% RhCl(PPh₃)₃. ^d 5 mol% de CpRuCl(dppe) y 3.6 mol% de NaBAR₄^F. ^e 10 mol% de [Cp*⁺Ru(CH₃CN)₃]PF₆, 20 mol% de tBu₃P.BF₄, 10 mol% de Et₄NCl y 20 mol% de K₂CO₃. ^f Como oxidante se empleó N-hidroxisuccinimida en presencia de NaHCO₃. ^g Se emplearon 3 eq de H₂O en lugar de N-óxido y 1 eq de Py. ^g Rendimientos aislados.

La reacción catalizada por Rh^I sigue sin ser efectiva cuando se realiza con la amina libre **4i** (Tabla 25, entradas 1 y 2). El uso de otros catalizadores neutros de Ru^{II} con difosfinas como ligandos o catalizadores catiónicos dieron peores resultados (Tabla 25, entradas 3 y 4). Como ya habíamos visto (Tabla 24, entrada 7), el proceso de amidación oxidante resultó muy efectivo en DCE (Tabla 25, entrada 5) pero resultó infructuoso en disolventes apolares como tolueno o polares coordinantes como CH₃CN (Tabla 25, entradas 6 y 7). Se llevó a cabo la reacción en H₂O,¹²² al ser el disolvente de referencia en posibles aplicaciones biológicas para la síntesis de péptidos, aunque desafortunadamente tampoco dio lugar a la amida deseada (Tabla 25, entrada 8). Para nuestra satisfacción, una combinación H₂O/DCE en una relación

¹²² a) Yao, X.; Li, C.-J. *Catalytic Nucleophilic Additions of Alkynes in Water*. In *Metal-Catalyzed reactions in Water*. Wiley-VCH verlag GmbH and Co. KGaA, Chapter 3, **2013**. b) Sheldon, R. A. *Green Catalytic Oxidations in Water*. In *Metal-Catalyzed reactions in Water*. Wiley-VCH verlag GmbH and Co. KGaA, Chapter 5, **2013**. c) Nareddy, P.; Jordan, F.; Szosak, M. *Org. Lett.* **2018**, 20, 341.

95:5 proporcionó la amida **6ai** con un excelente 98% de rendimiento (Tabla 25, entrada 9). Con esta combinación de disolventes se pudo disminuir la cantidad de *N*-óxido hasta 1.1 eq manteniendo un rendimiento excelente (Tabla 25, entrada 10). Sin embargo, el uso de KPF₆ resultó imprescindible ya que, en su ausencia, ya sea con 1 o 2 eq de la amina, la reacción no evoluciona (Tabla 25, entrada 11). La combinación de H₂O con otros disolventes generalmente empleados para la síntesis de péptidos como DMF o DMSO tampoco resultó efectiva (Tabla 25, entrada 12). El calentamiento a 100 °C sigue siendo crucial, pues el calentamiento de la reacción a 60 °C dio lugar solamente a trazas de la amida **6ai** (Tabla 25, entrada 13). El empleo de 0.5 eq de KPF₆ afectó a la eficiencia del proceso (54% de **6ai**) (Tabla 25, entrada 14), lo que sugiere un papel adicional al requerido para abstraer solamente el Cl⁻. Otros oxidantes que no contienen piridina como la *N*-hidroxisuccinimida,¹⁰³ dieron un rendimiento más bajo de la amida **6ai** (Tabla 25, entrada 15). El empleo de H₂O como nucleófilo capaz de atrapar el vinilideno de rutenio, en presencia de piridina como ligando, dio lugar a la descomposición de las sustancias de partida (Tabla 25, entrada 16). En ausencia de nucleófilo, no se observó ningún tipo de reactividad sobre el fenilacetileno, no logrando identificar las especies formadas.

Al igual que con las aminas secundarias, en la Tabla 26 se muestra una comparativa de los resultados obtenidos en reacciones de amidación oxidante del alquino **3a** con las aminas primarias **4i-k** catalizada por los complejos de Rh^I y Ru^{II}.

Tabla 26. Comparativa de la amidación oxidante de **3a** con las aminas primarias **4i-k** catalizada por complejos de Rh^I y Ru^{II}.

Entrada	R	4	6	Rh ^a	Ru ^c
1	CH ₂ CH ₂ Ph	4i 4i·HCl	6ai	Trazas 98% ^b	98%
2	Bn	4j 4j·HCl	6aj	23% 99% ^b	96%
3	Ph	4k	6ak	72%	98%

^a Condiciones de reacción A_{Rh}: 0.4 mmol de **3a**, 1.2 eq de **4**, 3 mol% de [RhCl(cod)]₂, 12 mol% P(4-FC₆H₄)₃, 1.2 eq de 4-Pic-N-óxido en CH₃CN a 60 °C durante 24 h. ^b Condiciones de reacción B_{Rh}: 0.4 mmol **3a**, 1.2 eq de **4·HCl**, 3 mol% [RhCl(cod)]₂, 12 mol% P(4-FC₆H₄)₃, 1.2 eq 4-Pic-N-óxido, 1 eq de KPF₆ y 0.3 eq de K₂CO₃ en 0.8 mL de CH₃CN a 60 °C durante 24 h. ^c Condiciones de reacción B_{Ru}: 0.4 mmol de **3a**, 1 eq de **4**, 5 mol% de CpRuCl(PPh₃)₂, 2 eq de 4-Pic-N-óxido y 1 eq de KPF₆ en DCE a 100 °C.

Con los catalizadores de Rh^I (condiciones de Lee), en el caso de la fenetilamina **4i** y de la bencilamina **4j**, fue necesario emplear la sal de amonio (condiciones B_{Rh}) para que la

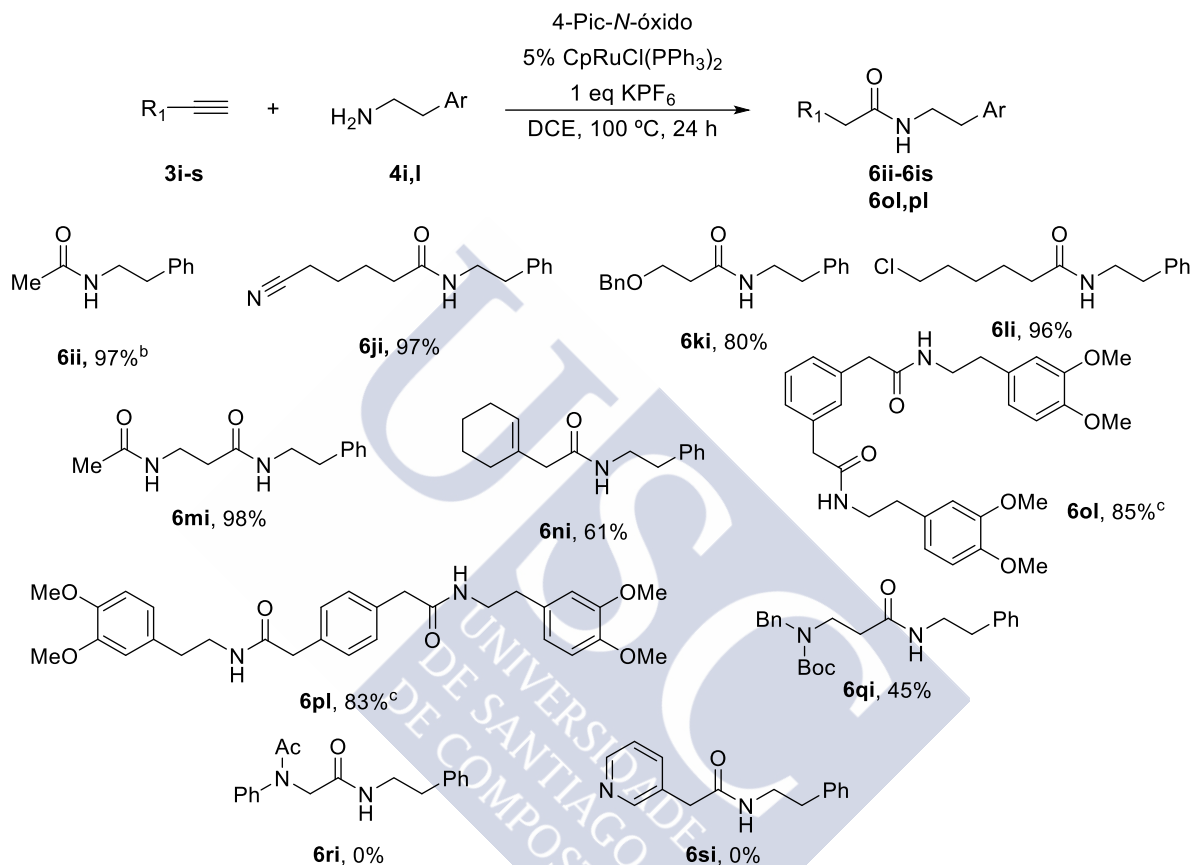
reacción transcurra con rendimientos excelentes ya que con las aminas libres la reactividad es nula o muy baja (Tabla 26, entradas 1 y 2). En el caso de la catálisis de Ru^{II} , los rendimientos fueron excelentes en las condiciones optimizadas B_{Ru} (Tabla 26, entradas 1 y 2). La amidación oxidante en presencia de la anilina **4k** transcurrió con buen rendimiento bajo catálisis de Rh^{I} (condiciones de Lee) mientras que en el caso de la catálisis con Ru^{II} fue necesario el empleo de las *condiciones* B_{Ru} (Tabla 26, entrada 3). En el caso de la anilina, a diferencia del resto de aminas, con el empleo de 2 eq de **4k** (*condiciones* A_{Ru}) la reacción no tiene lugar, recuperando la sustancia de partida inalterada. Esto podría deberse a que la anilina, por su menor nucleofilia, no sea capaz de desplazar el Cl^- del centro metálico y, por tanto, sin posibilidad de formarse la especie catiónica catalítica. El producto obtenido es el de sustitución nucleofila sobre el disolvente DCE con un moderado rendimiento.



8.2.4 Alcance de la amidación oxidante de alquinos con aminas primarias

A continuación se examinó el alcance y extensión de la amidación oxidante de alquinos con aminas primarias (Tabla 27).

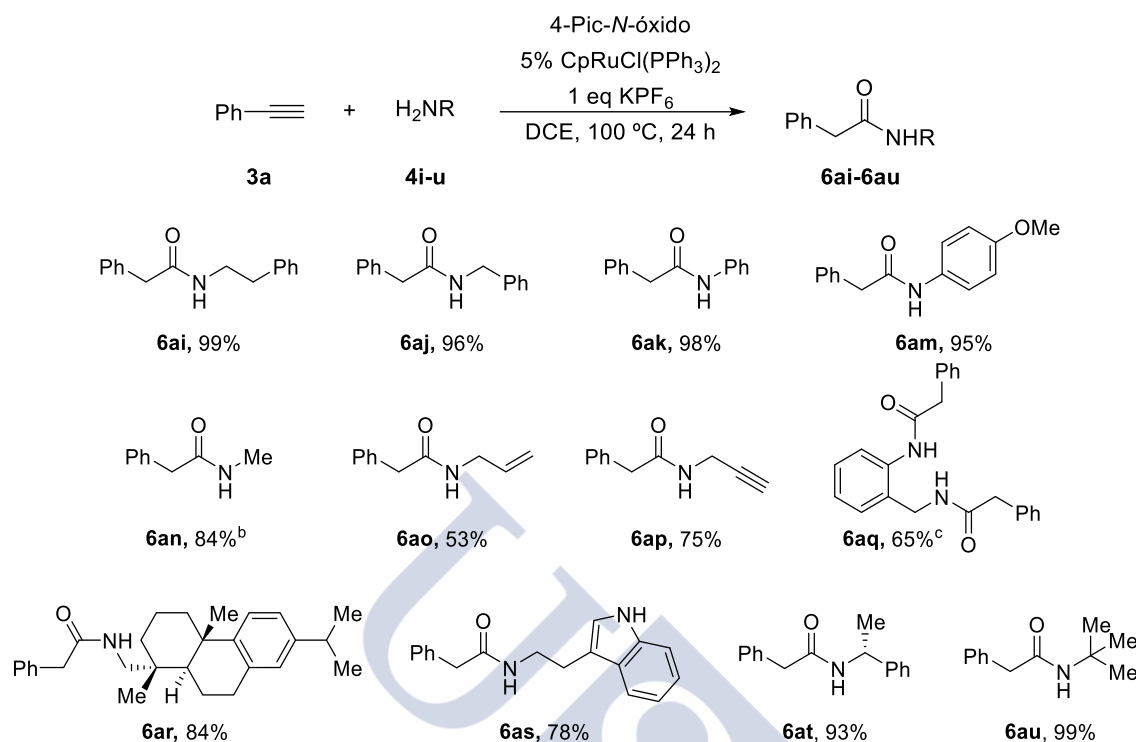
Tabla 27. Alcance de la reacción de amidación oxidante de los alquinos **3i-s** con la fenetilamina **4i** catalizada por Ru^{II}.^a



^a Condiciones de reacción B_{Ru} . ^b El alquino utilizado fue el trimetilsililacetileno **3i**. ^c Se partió del correspondiente diino y se emplearon: 0.4 mmol de **3o** o **3p**, 2 eq de **4l**, 10 mol% del $CpRuCl(PPh_3)_2$, 4 eq 4-Pic-N-óxido y 1 eq de KPF_6 en 3 mL de DCE a 100 °C durante 24 h.

Así, el trimetilsililacetileno **3i** dio lugar a la acetamida desililada **6ii** con un excelente rendimiento. La presencia de aniones fluorados en el medio puede promover la desililación. La amidación oxidante también resultó muy eficiente con alquinos funcionalizados con grupos ciano **3j**, éter **3k**, cloro **3l** y amida **3m**, así como eninos **3n** y diinos aromáticos **3o** y **3p** dando lugar a las correspondientes amidas **6ji-6ni** y **6ol-6pl** con buenos o excelentes rendimientos. En el caso del carbamato **6qi**, a pesar de observarse una transformación cuantitativa por ^1H RMN, solo se pudo aislar un 45% de producto. Desafortunadamente, la reacción no tuvo lugar con la inamida **3r**, dando lugar a productos de descomposición, al igual que con la 3-etinilpiridina **3s** ya sea libre o como sal de piridinio.

Tabla 28. Alcance de la amidación oxidante de **3a** con las aminas primarias **4i-u** catalizada por Ru^{II}.^a



^a Condiciones de reacción B_{Ru}. ^b Condiciones B_{Ru} + **4n**·HCl + 0.3 eq K₂CO₃. ^c 0.8 mmol eq de **3a**.

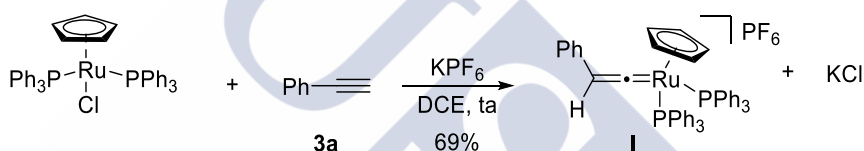
En cuanto a las aminas (Tabla 28), la reacción de amidación oxidante de **3a** toleró anilinas sustituidas, aminas primarias alquílicas simples como el hidrocloreto de la metilamina **4n** y aminas alifáticas primarias funcionalizadas como la alilamina **4o** y la propargilamina **4p**, aunque estas últimas con rendimientos entre moderados y buenos. La reacción de amidación oxidante también se pudo llevar a cabo con el sustrato bifuncional **4q**, con un grupo amino aromático (anilina) y otro alifático (bencilamina), para dar la diamida **6aq** con buen rendimiento. Alcaloides naturales con aminas primarias como la leelamina¹²³ **4r** (dihidroabietilamina) y el triptófano **4s** dieron lugar a las correspondientes amidas **6ar** y **6as** con buenos rendimientos. Finalmente, la (S)-(-)-α-metilbencilamina **4t** (una amina primaria quirál y disustituida en el C_α) y la *tert*-butilamina **4u** (una amina trisustituida en el C_α) produjeron las amidas secundarias **6at** y **6au** con excelentes rendimientos y con retención de la configuración en el caso de la amida quirál **6at**.

¹²³ Además de ser un buen agente revelante de ácidos carboxílicos, también se encontró actividad biológica, provocando la muerte de células cancerosas por inhibición del transporte de colesterol intracelular; ver: Kuzu, O. F.; Gowda, R.; Sharma, A.; Robertson, G. P. *Mol. Cancer Ther.* **2014**, *13*, 1690.

8.2.5 Estudio de las reacciones estequiométricas e intermedios: propuesta mecanística

Las propuestas mecanísticas descritas en la bibliografía se limitan a realizar hipótesis para justificar los resultados; sin embargo, no están refrendadas mediante intermedios aislados/caracterizados que las apoyen. Por eso nos propusimos reproducir los pasos elementales de la catálisis a través de reacciones estequiométricas realizadas a temperatura ambiente. Este trabajo se llevó a cabo en colaboración con la doctora Susana Izquierdo, perteneciente al grupo del profesor Miguel Ángel Esteruelas, del Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH) de la Universidad de Zaragoza.

El tratamiento del complejo neutro de 18 e⁻ CpRuCl(PPh₃)₂ en DCE con 1.25 eq de fenilacetileno en presencia de 1.25 eq de KPF₆ dio lugar al vinilideno catiónico de Ru (**I**) (Esquema 71)¹²⁴ como resultado de la extracción del Cl y de la tautomerización alquino-vinilideno. No se observó la disociación de la fosfina.

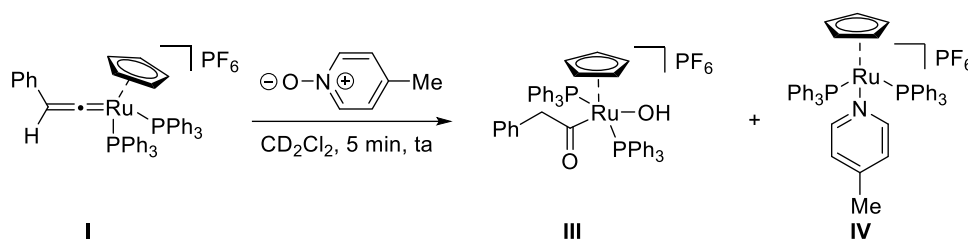


Esquema 71. Formación y aislamiento de la especie vinilidénica de Ru **I**

La adición del oxidante (1 eq de 4-Pic-N-óxido) a una disolución de **I** en CD₂Cl₂ proporcionó inmediatamente una mezcla de los complejos **III** (31%) y **IV** (59%)¹²⁵ (Esquema 72). El complejo rutenio-acilo (**III**) presentó, entre sus señales espectroscópicas características, un singulete a 3.34 ppm debido al grupo CH₂ en ¹H RMN, dos singuletes a 194.5 y 48.1 ppm correspondientes al CO y al CH₂-CO en ¹³C RMN, y un singulete a 39.0 ppm en ³¹P RMN. Su formación es una clara evidencia indirecta de la oxidación del carbono vinilidénico Ru=C a Ru(η²-CO) cetena, que se atrapa por trazas de H₂O presentes en el medio de reacción. La disociación de la cetena y la coordinación subsiguiente de la 4-picolina generada da lugar al complejo **IV**. Además, no se observaron trazas de la formación de óxido de trifenilfosfina.

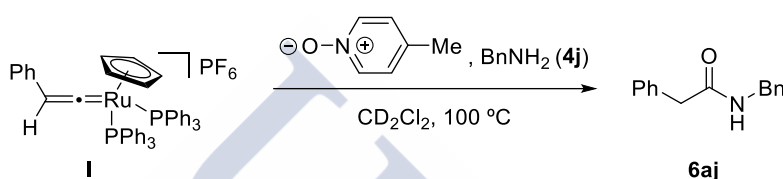
¹²⁴ Bruce, M. I.; Wallis, R. C. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 1471.

¹²⁵ La señales de [Ru(4-MePy)(PPh₃)₂(η-C₅H₅)]PF₆ coinciden con las descritas en la bibliografía para [Ru(4-MePy)(PPh₃)₂(η-C₅H₅)]OTf; ver: Moreno, V.; Font-Bardia, M.; Calvet, T.; Lorenzo, J.; Avilés F. X.; García, M. H.; Morais, T. S.; Valente, A.; Robalo, M. P. *J. Inorg. Biochem.* **2011**, *105*, 241.



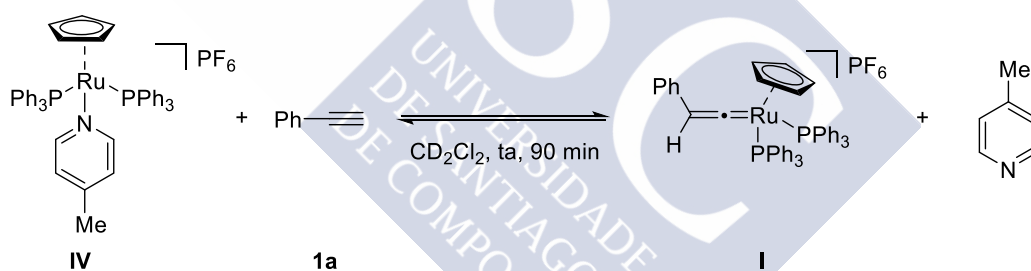
Esquema 72. Reactividad del Ru-vinilideno **I** en presencia del 4-Pic-N-óxido

La formación de la especie Ru-acilo **III** parece no tener lugar en condiciones catalíticas, es decir, en presencia de amina. Así, cuando se llevó a cabo el mismo experimento en presencia de la amina **4j** se obtuvo de forma cuantitativa e instantánea la amida **6aj** (Esquema 73).



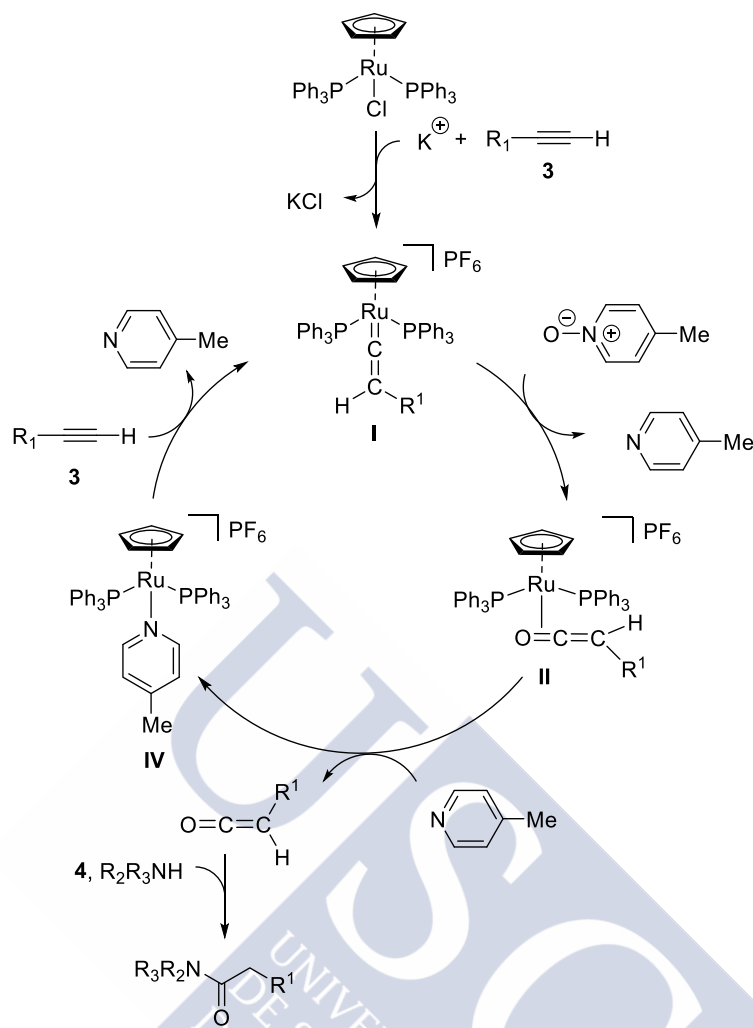
Esquema 73. Formación de la amida **6aj** a partir del Ru-vinilideno **I**

Finalmente, el tratamiento de **IV** en CD_2Cl_2 en presencia de 1 eq de fenilacetileno dio lugar al Ru-vinilideno **I** de forma cuantitativa (Esquema 74).



Esquema 74. Formación del Ru-vinilideno **I** por desplazamiento de la 4-Pic del complejo **IV**

Los resultados estequiométricos mencionados anteriormente revelan que: i) el complejo $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$ es el precursor catalítico, mientras que el derivado de vinilideno **I** es el verdadero catalizador de la amidación; ii) la catálisis se realiza a través de intermedios ceteno $\text{Ru}(\eta^2\text{-CO})$, que se forman por transferencia de oxígeno desde el N-óxido de 4-picolina; iii) la 4-picolina, que se genera a partir de la oxidación del vinilideno, desplaza la ceteno de la esfera de coordinación de rutenio; y iv) la formación de la amida es un proceso externo que implica la captura de la ceteno liberada por la amina. El ciclo catalítico que se muestra en el Esquema 75 resume estas características.



Esquema 75. Mecanismo propuesto para la amidación oxidante de alquinos terminales con aminas catalizada por Ru^{II}

8.2.6 Optimización y alcance de la amidación oxidante sobre derivados de aminoácidos

Como ya habíamos mencionado en la Tabla 25, la reacción de amidación oxidante de alquinos con aminas primarias se puede efectuar en una mezcla $\text{H}_2\text{O}/\text{DCE}$ 95:5 con muy buenos resultados (Tabla 25, entrada 10). Quisimos explorar estas nuevas condiciones en la síntesis de péptidos y aprovechar el empleo de la amina en forma de hidrocloreuro al ser la forma más habitual de comercialización de los derivados de aminoácidos. Además, se realizó una nueva optimización de las condiciones, en concreto, con la variación de la temperatura, observando mejoras muy significativas que se resumen en la Tabla 29.

Tabla 29. Amidación oxidante de **3a** con el aminoéster **7a**.^a

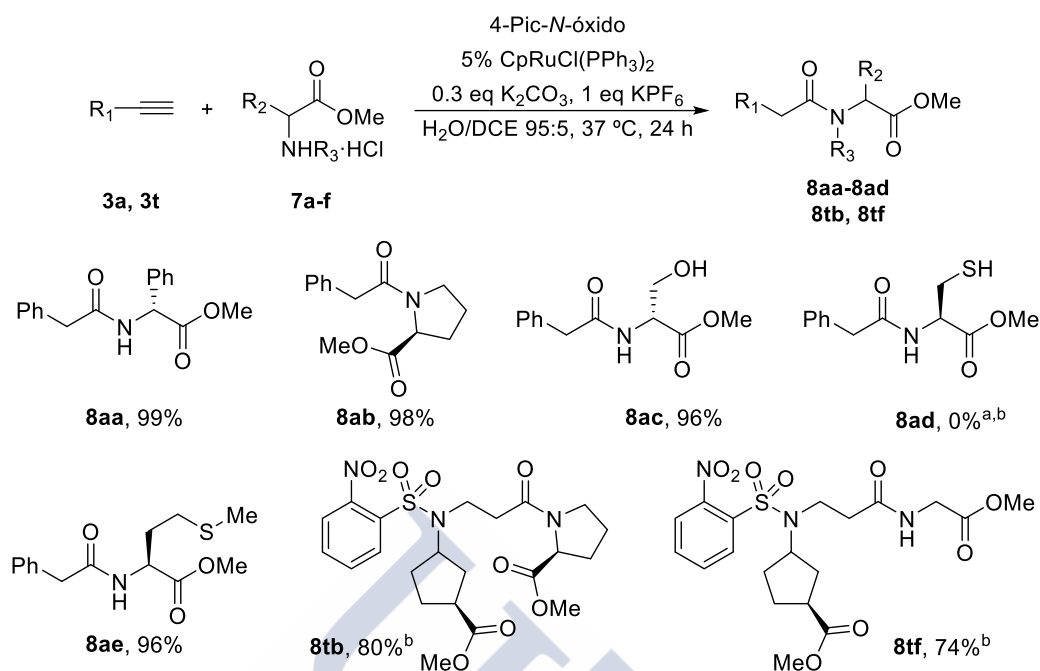
$ \text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} + \text{Ph}-\text{CH}(\text{NH}_2\cdot\text{HCl})-\text{C}(=\text{O})\text{OMe} \xrightarrow[\text{H}_2\text{O}/\text{DCE } 95:5, \text{ T}^a, 24 \text{ h}]{\begin{array}{c} 2 \text{ eq } 4\text{-Pic-}N\text{-óxido} \\ 5\% \text{ CpRuCl(PPh}_3)_2 \\ 0.3 \text{ eq K}_2\text{CO}_3, 1 \text{ eq KPF}_6 \end{array}} \text{Ph}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{C}(=\text{O})\text{OMe} $		
3a	7a	8aa
Entrada	Variación de las condiciones	Amida 8aa (%) ^b
1	100 °C	98
2	70 °C	98
3	50 °C	97
4	37 °C	98
5	ta	35
6	1.1 eq de 4-Pic- <i>N</i> -óxido	99

^a Condiciones de reacción: 0.4 mmol de **3a**, 1 eq de **7a**, 5 mol% CpRuCl(PPh₃)₂, 2 eq de 4-Pic-*N*-óxido, 1 eq KPF₆, 0.3 eq K₂CO₃ en 3 mL de una mezcla 95:5 H₂O/DCE durante 24 h. ^b Rendimiento aislado.

La reacción de **3a** con el aminoéster **7a** transcurre de forma muy eficiente en las condiciones previamente optimizadas (100 °C y 2 eq 4-Pic-*N*-óxido) dando lugar a la amida **8aa** con un 98% de rendimiento aislado (Tabla 29, entrada 1). Para una aplicación eventual en la síntesis de péptidos, lo ideal sería que la reacción se produjera a una menor temperatura. Para nuestra satisfacción, fue posible llevar a cabo la reacción a 37 °C, temperatura de referencia para ensayos biológicos, obteniendo un excelente rendimiento (Tabla 29, entrada 4), mientras que a temperatura ambiente (21 °C aprox.) el proceso perdió eficacia (Tabla 29, entrada 5). Por último, también fue posible disminuir la cantidad de oxidante hasta 1.1 eq de *N*-óxido de la 4-picolina sin observarse variación del rendimiento (Tabla 29, entrada 6).

A continuación se realizó una pequeña exploración del alcance y extensión de la amidación oxidante aplicada a la síntesis de péptidos (Tabla 30).

Tabla 30. Alcance de la amidación oxidante de derivados de aminoácidos en DCE/H₂O.^a

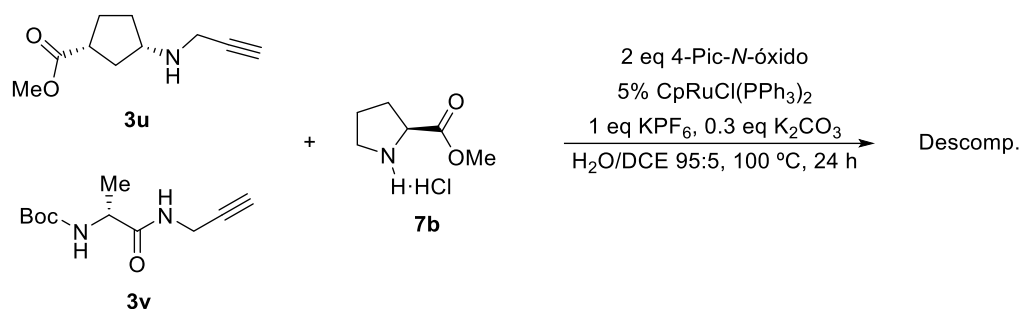


^a Condiciones de reacción: 0.4 mmol de **3**, 1 eq de **7·HCl**, 5 mol% de CpRuCl(PPh₃)₂, 1.1 eq de 4-Pic-N-óxido, 1 eq de KPF₆, 0.3 eq de K₂CO₃ en 3 mL de una mezcla H₂O/DCE 95:5 a 37 °C durante 24 h. ^b 2 eq de 4-Pic-N-óxido a 100 °C.

La amidación oxidante del fenilacetileno **3a** con los derivados esterificados de la (S)-(+)-2-fenilglicina **7a** y de la amina secundaria L-prolina **7b** en condiciones acuosas dio lugar a la formación de las amidas **8aa** y **8ab** con excelentes rendimientos. Por su parte la L-serina dio lugar quimioselectivamente a la amida **8ac** derivada del ataque nucleófilo por el nitrógeno, obteniendo únicamente trazas del producto de doble adición nucleófila. La L-cisteína **7d** dio lugar a una mezcla compleja de productos sin identificar mientras que la L-metionina **7e** dio lugar a la amida correspondiente **8ae** con excelente rendimiento. Por último, la amidación oxidante sobre el β-N-nosil **3t**¹²⁶ ocurrió suavemente para dar lugar a los α,β-aminoésteres **8tb** y **8tf** con buenos rendimientos.

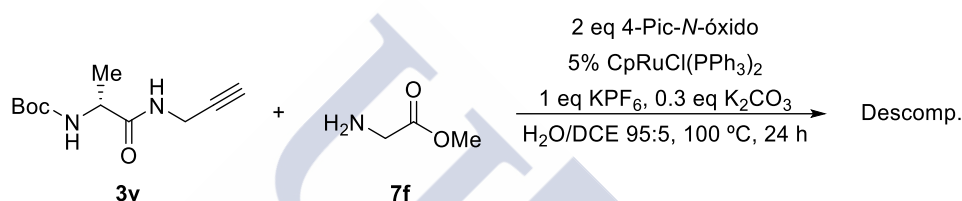
Desafortunadamente, el β-aminoéster **3u** y el derivado N-Boc protegido de la valina **3v** (amidas propargílicas secundarias)¹²⁶ dieron mezclas complejas de productos o muestras de descomposición al hacerlas reaccionar con la N-prolina·HCl **7b** (Esquema 76). En el caso de **3v** se observa la desaparición del grupo N-Boc por ¹H RMN sin identificar ningún producto concreto.

¹²⁶ Fuertes, A.; Ozores, L. A.; Amorín, M.; Granja, J. R. *Nanoscale* **2017**, *9*, 748.



Esquema 76. Intentos de amidación oxidante sobre **3u** y **3v** con el aminoéster **7b**

Lo mismo sucedió cuando en lugar del metiléster de la *L*-prolina **7b** se empleó como amina el metiléster de la glicina **7f**; únicamente se observó la descomposición de las sustancias de partida (Esquema 77).



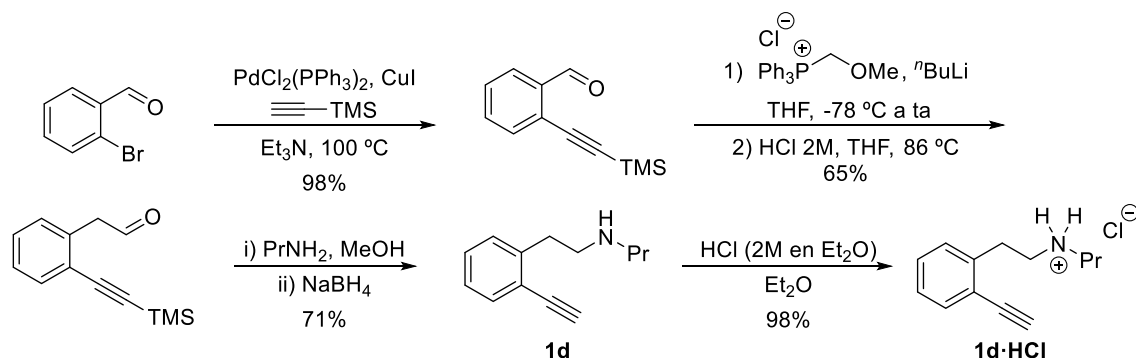
Esquema 77. Intento de amidación oxidante sobre **3v** con el aminoéster **7f**

8.3 Amidación oxidante de alquinos intramolecular: síntesis de lactamas

8.3.1 Lactamas benzofusionadas de siete miembros (ϵ -lactamas): 3-benzazepinonas

Como ya se había indicado en el apartado 8.1 (pág. 97), el primer objetivo de las amidaciones oxidantes intramoleculares fue lograr el acceso a las 3-benzazepinonas, para lo que fue necesario preparar la *N*-(2-etinilfenetil)propan-1-amina **1d** como sustancia de partida (Esquema 78).

8.3.1.1 Síntesis de la *N*-(2-etinilfenetil)propan-1-amina **1d**·HCl

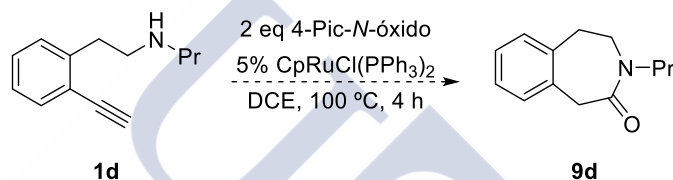


Esquema 78. Síntesis de **1d**·HCl

La secuencia sintética seguida para la síntesis de la alquilfenetilamina **1d** es la misma que la indicada en el Esquema 35. Comienza con la reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira con trimetilsililacetileno sobre el 2-bromobenzaldehído seguido de una reacción de Wittig con la sal de metoximetiltrifenilfosfonio e hidrólisis del viniléter intermedio formado para homologar a homobenzaldehído. La posterior aminación reductora dio lugar a la amina libre **1d** con un rendimiento global del 45% para las tres etapas. La sal de amonio **1d**·HCl se formó al adicionar HCl sobre una disolución de la amina en éter.

8.3.1.2 Optimización

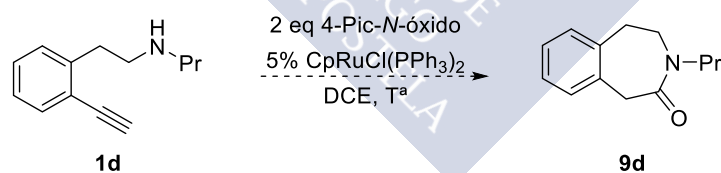
El intento inicial de formación de la 3-benzazepinona **9d** empleando el catalizador neutro de Ru^{II} resultó infructuoso, observándose la descomposición de **1d** cuando se calentó a 100 °C en DCE (Esquema 79).



Esquema 79. Intento inicial de amidación oxidante de **1d**

Resultó un poco sorprendente este resultado al compararlo con la formación de amidas lineales, dado que en ningún caso habíamos observado tal comportamiento. Por ello, decidimos llevar a cabo un seguimiento de la reacción a diferentes temperaturas cuyos resultados se reflejan en la Tabla 31.

Tabla 31. Amidación oxidante de **1d** a diferentes temperaturas.^a



Entrada	T (° C)	3-Benzazepino 9d
1	ta	SP
2	50	Descomp. leve
3	70	Descomp.
4	100	Descomp.

^a Condiciones de reacción: 0.2 mmol de **1d**, 5 mol% de CpRuCl(PPh₃)₂, 2 eq 4-Pic-N-óxido en 2 mL de DCE en tubo sellado.

El análisis de los crudos de ¹H RMN en los que se empleó trimetoxibenceno (TMB) como patrón interno, mostró una ausencia de reactividad a temperatura ambiente ya que tanto **1d** como el N-óxido permanecen inalterados después de 24 horas de reacción (Figura 16). Cuando se calentó a 50 °C la sustancia de partida **1d** se descompuso ligeramente, perdiendo en torno a un 25% por degradación tras 24 horas. A partir de 70 °C la sustancia

de partida **1d** descompone completamente mientras que el *N*-óxido permanece inalterado. Esto sugiere que la amina libre puede estar inhibiendo la reacción al coordinarse al complejo metálico.

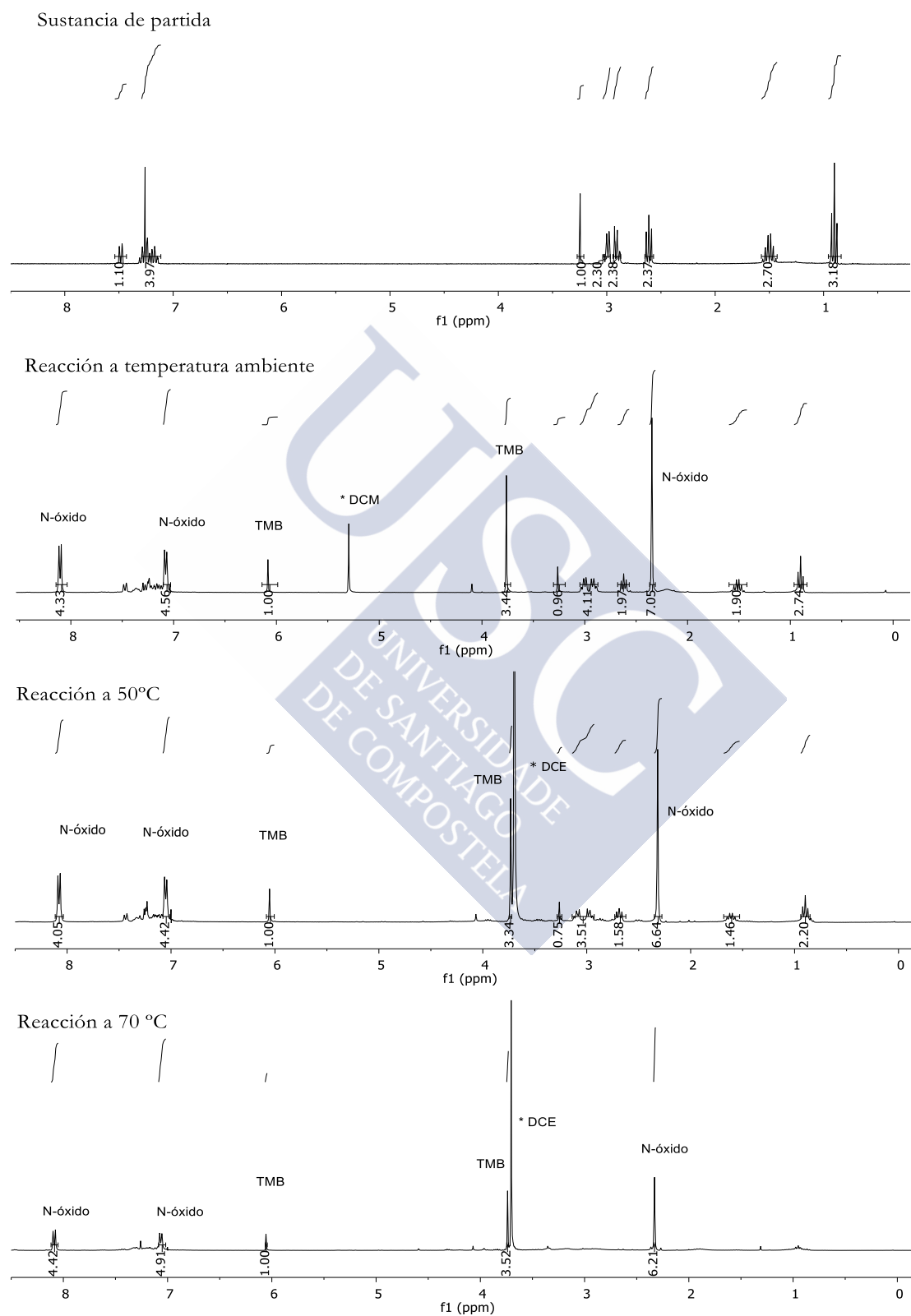
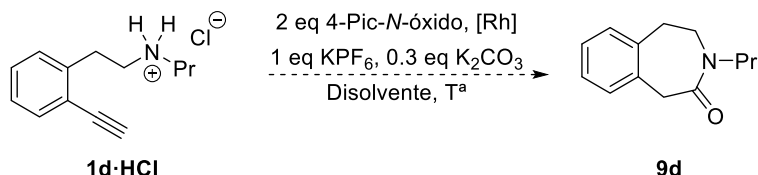


Figura 16. Influencia de la temperatura en la amidación oxidante de **1d** catalizada por Ru^{II}

Para evitar la coordinación al centro metálico, una posible solución sería utilizar la sal de amonio **1d·HCl** como sustancia de partida que, en presencia de una pequeña cantidad de base en el medio, liberase de forma lenta la amina una vez formado el intermedio metal-cetena (Tabla 32).

Tabla 32. Amidación oxidante de **1d·HCl** catalizada por Rh^I.^a



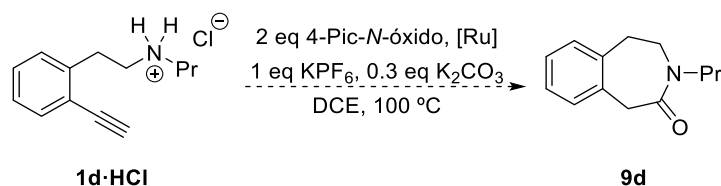
Entrada	Catalizador	Disolvente	T (° C)	3-Benzazepinona 9d
1	[RhCl(cod)] ₂ /P(4-FC ₆ H ₄) ₃	CH ₃ CN	60	Trazas
2	[RhCl(cod)] ₂ /P(4-FC ₆ H ₄) ₃	DCE	100	Descomp.
3	RhCl(PPh ₃) ₃	CH ₃ CN	60	SP

^a *Condiciones de reacción:* 0.2 mmol de **1d·HCl**, 2 eq de 4-Pic-N-óxido, 3 mol% [RhCl(cod)]₂, 12 mol% P(4-FC₆H₄)₃, 1 eq KPF₆, 0.3 eq K₂CO₃ en 2 mL de disolvente en tubo sellado durante 24 h.

En primer lugar se completó el estudio inicial (Esquema 70) llevado a cabo con catalizadores de Rh^I (condiciones de Lee).¹⁰² El calentamiento a 60 °C de la sal de amonio **1d·HCl** en CH₃CN dio lugar únicamente a trazas de la benzazepinona **9d** tras 24 horas de reacción (Tabla 32, entrada 1). El cambio de disolvente a DCE y un aumento de la temperatura causó la descomposición de la sustancia de partida (Tabla 32, entrada 2). Tampoco el catalizador de Wilkinson, empleado por Lee en las cicloadiciones [2+2] entre cetenas e iminas,¹⁰⁴ resultó beneficioso ya que la sustancia de partida se recuperó inalterada tras 8 horas de reacción (Tabla 32, entrada 3).

A continuación retomamos el estudio de la amidación oxidante de **1d·HCl** con catalizadores de Ru^{II} (Tabla 33).

Tabla 33. Amidación oxidante de **1d·HCl** catalizada por Ru^{II}.^a



Entrada	10 mol% [Ru]	3-Benzazepinona 9d ^d
1 ^b	[Ru(<i>p</i> -cym)Cl ₂] ₂ /P(4-FC ₆ H ₄) ₃	SP+Descomp.
2 ^c	CpRuCl(cod)	Trazas 9d +Descomp.
3	[CpRu(CH ₃ CN) ₃]PF ₆	SP
4	[Cp [*] Ru(CH ₃ CN) ₃]PF ₆	Trazas 9d +Descomp.
5	10% [Cp [*] Ru(CH ₃ CN) ₃]PF ₆ 20% tBu ₃ P.BF ₄ /10% Et ₄ NCl	Trazas 9d
6	CpRuCl(PPh ₃) ₂	58%
7	CpRuCl(dppe)	54%

^a Condiciones de reacción: 0.2 mmol de **1d·HCl**, 10 mol% de [Ru], 2 eq 4-Pic-N-óxido, 1 eq KPF₆, 0.3 eq K₂CO₃ en 2 mL de DCE en tubo sellado durante 24 h. ^b 5 mol% de [Ru(*p*-cym)Cl₂]₂ y 20 mol% de P(4-FC₆H₄)₃. ^c 5 mol% de CpRuCl(cod). ^d Rendimiento determinado por ¹H RMN empleando TCE (tetracloroetano) como patrón interno.

Inicialmente la amidación oxidante de **1d·HCl** con el dímero de Ru^{II} en presencia de fosfinas deficientes en electrones resultó infructuosa sin más que mostrar indicios de degradación de la sustancia de partida (Tabla 33, entrada 1). Tanto el empleo de catalizadores neutros de Ru^{II} sin fosfinas como ligandos, como el empleo de catalizadores catiónicos de Ru^{II} en presencia o ausencia de fosfinas, dieron también resultados infructuosos (Tabla 33, entradas 2-5). Para nuestra satisfacción, el empleo del catalizador CpRuCl(PPh₃)₂, al igual que en el caso de la amidación oxidante intermolecular, dio lugar a un prometedor 58% de rendimiento de la deseada lactama **9d**, mostrando así su eficacia en la formación de intermedios Ru-vinilideno y Ru-cetena (Tabla 33, entrada 6). Finalmente, con el catalizador empleado por Saito^{151b,c} para la migración 1,2 de carbono, CpRuCl(dppe), se obtuvo también un 54% de la lactama **9d** (Tabla 33, entrada 7).

A continuación se estudió el efecto del aditivo (sal iónica) en el curso de la reacción (Tabla 34).

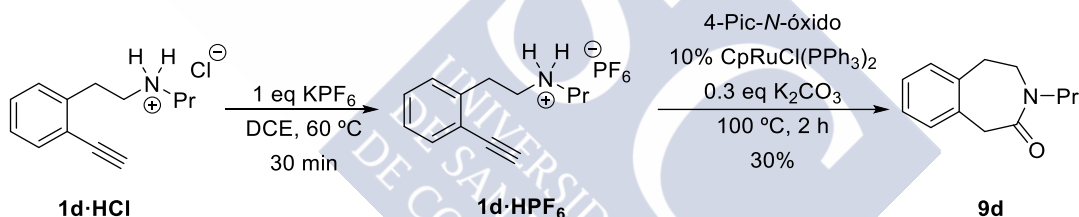
Tabla 34. Amidación oxidante de **1d·HCl** en presencia de aditivos.^a

1d·HCl **9d**

Entrada	1d	Aditivos	t (h)	3-Benzazepinona 9d ^b
1	1d·HPF₆	-	2	30%
2	1d·HCl	-	4	30%
3	1d·HCl	0.3 eq KPF ₆	4	50%
4	1d·HCl	6 mol% AgBF ₄	3	40%

^a Condiciones de reacción: 0.2 mmol de **1d·HCl**, 10 mol% de CpRuCl(PPh₃)₂, 2 eq 4-Pic-N-óxido, 1 eq KPF₆, 0.3 eq K₂CO₃ en 2 mL de DCE en tubo sellado a 100 °C. ^b Rendimiento determinado por ¹H RMN empleando TCE como patrón interno.

Con el fin de incrementar el rendimiento de la reacción, se llevó a cabo el proceso de forma secuencial desde **1d·HCl**, realizando el intercambio aniónico a **1d·HPF₆** según Lee,¹⁰² que se sometió a las condiciones de ciclación (Tabla 34, entrada 1 y Esquema 80).



Esquema 80. Proceso secuencial para la amidación oxidante de **1d·HCl** catalizada por Ru^{II}

El calentamiento de una suspensión de **1d·HCl** en DCE en presencia de KPF₆ a 60 °C durante 45 minutos dio lugar a la especie **1d·HPF₆**,¹²⁷ que, una vez formada y aislada, se adicionó sobre una suspensión del N-óxido de la 4-picolina, CpRuCl(PPh₃)₂ y K₂CO₃ en 2 mL DCE. Tras 2 horas de reacción la sustancia de partida se consumió completamente para dar lugar a la 3-benzazepinona **9d** con un 30% de rendimiento (Tabla 34, entrada 1 y Esquema 80). Este resultado indica que el papel del KPF₆ está más relacionado con la formación de la especie catiónica catalítica de Ru^{II}, que se puede ver dificultada a partir de **1d·HPF₆** en ausencia de KPF₆. Aunque parece no tener un papel indispensable para que la

¹²⁷ La alquililamina **1d·HPF₆** tienen señales idénticas en ¹H RMN que la especie **1d·HCl** mientras que el espectro de ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) muestra un doblete a -70.69 ppm con una J_{P-F} de 714.6 Hz, descartando que provengan de restos de KPF₆ al no ser soluble a temperatura ambiente en CDCl₃.

ciclación oxidante ocurra, sí que resulta crucial para que sea de un modo eficiente. En su ausencia (Tabla 34, entrada 2), la lactama **9d** se formó con un bajo 30% de rendimiento mientras que con el empleo de 0.3 eq se obtuvo un 50% de **9d** tras 4 horas de reacción (Tabla 34, entrada 3). El empleo de cantidades catalíticas de AgBF_4 , para extraer el Cl^- del metal, dio lugar a un 40% de rendimiento de **9d** tras 3 horas de reacción (Tabla 34, entrada 4), lo que parece indicar que el aditivo KPF_6 esté desempeñando esa misma función, aunque quizás también pueda estar intercambiando el contraión de la sustancia de partida.

A continuación se analizó la naturaleza de la base en el curso de la reacción (Tabla 35).

Tabla 35. Amidación oxidante de **1d·HCl** en presencia de bases.^a

1d·HCl **9d**

Entrada	Base	3-Benzazepinona 9d ^b
1	K_2CO_3	58%
2	-	SP
3	Cs_2CO_3	46%
4	Et_3N	34%
5 ^c	Py	MC

^a Condiciones de reacción: 0.2 mmol de **1d·HCl**, 10 mol% de $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$, 2 eq 4-Pic-N-óxido, 1 eq KPF_6 , 0.3 eq base en 2 mL de DCE en tubo sellado a 100 °C. ^b Rendimientos determinados por ^1H RMN empleando TCE como patrón interno. ^c La piridina fue usada como disolvente.

En ausencia de base la reacción no tuvo lugar y la sustancia de partida **1d·HCl** permaneció inalterada (Tabla 35, entrada 2). Con el empleo de otras bases inorgánicas como el Cs_2CO_3 también se obtuvo la lactama **9d** (46%) aunque con menor rendimiento (Tabla 35, entrada 3). Con una base orgánica como la Et_3N , se obtuvo la lactama **9d** con un bajo 34% de rendimiento (Tabla 35, entrada 4). Con el uso de la piridina como base y disolvente se obtuvo una mezcla compleja de productos que no se logró identificar (Tabla 35, entrada 5).

A continuación se analizó el papel del oxidante en el curso de la reacción (tabla 36).

Tabla 36. Amidación oxidante de **1d·HCl** en presencia de oxidantes.^a

1d·HCl **9d**

Entrada	Oxidante	t (h)	3-Benzazepinona 9d ^b
1	2 eq 4-Pic-N-óxido	1	58%
2	-	24	Descomp.
3	1.1 eq 4-Pic-N-óxido	0.5	92% (90%) ^c
4	1.1 eq metil fenil sulfóxido	3	MC

^a Condiciones de reacción: 0.2 mmol de **1d·HCl**, 10 mol% de CpRuCl(PPh₃)₂, 1 eq KPF₆, 0.3 eq base en 2 mL de DCE en tubo sellado a 100 °C. ^b Rendimientos determinados por ¹H RMN empleando TCE como patrón interno. ^c Rendimiento aislado.

En ausencia de *N*-óxido la amidación oxidante intramolecular no tuvo lugar, observándose la descomposición de **1d·HCl** (Tabla 36, entrada 2), lo que indica la necesidad del oxidante para generar los intermedios ceténicos de Ru^{II} reactivos. Un resultado muy esperanzador surgió al disminuir la cantidad del *N*-óxido hasta 1.1 eq alcanzando un excelente 90% de rendimiento de la lactama **9d** (Tabla 36, entrada 3). Este resultado tiene su equivalencia en la Tabla 25, entrada 10, de la amidación oxidante intermolecular. Al utilizar un oxidante de tipo sulfóxido se obtuvo una mezcla compleja de productos (Tabla 36, entrada 4).

Satisfactoriamente, además de la cantidad de oxidante, también fue posible disminuir la carga catalítica del catalizador desde un 10 mol% hasta un 3 mol% sin sacrificar el rendimiento del producto, pero aumentando de forma muy leve el tiempo de reacción (Tabla 37).

Tabla 37. Optimización de la carga catalítica.^a

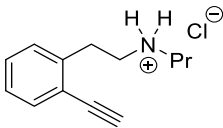
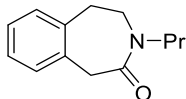
1d·HCl **9d**

Entrada	CpRuCl(PPh ₃) ₂	t (min)	3-Benzazepinona 9d ^b
1	10%	30	92% (90%) ^c
2	5%	30	93%
3	3%	60	97% (96%) ^c

^a Condiciones de reacción: 0.2 mmol de **1d·HCl**, 1.1 eq 4-Pic-N-óxido, 1 eq KPF₆, 0.3 eq base, 2 mL de DCE en tubo sellado a 100 °C. ^b Rendimientos determinados por ¹H RMN usando TCE como patrón interno. ^c Rendimiento aislado.

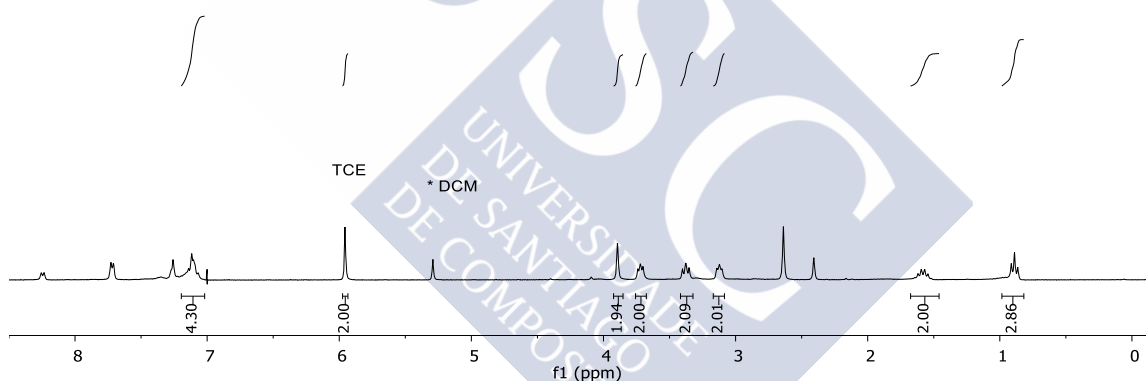
Por último se analizó el efecto de la temperatura en el proceso (Tabla 38).

Tabla 38. Optimización de la temperatura.^a

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>1d·HCl</p> </div> <div style="text-align: center; margin: 0 20px;"> $\xrightarrow[\text{DCE, T}^a]{\begin{array}{l} 1.1 \text{ eq 4-Pic-N-óxido} \\ 3\% \text{ CpRuCl(PPh}_3)_2 \\ 1 \text{ eq KPF}_6, 0.3 \text{ eq K}_2\text{CO}_3 \end{array}}$ </div> <div style="text-align: center;">  <p>9d</p> </div> </div>			
Entrada	T (°C)	t (h)	3-Benzazepinona 9d ^c
1	100	1	97%
2 ^b	60	7	99% (97%) ^d
3	ta	24	SP

^a Condiciones de reacción: 0.2 mmol de **1d·HCl**, 3 mol% de CpRuCl(PPh₃)₂, 1.1 eq 4-Pic-N-óxido, 1 eq KPF₆, 0.3 eq K₂CO₃ en 2 mL de DCE en tubo sellado. ^b DCE, DCM y CDCl₃ como disolventes. ^c Rendimientos determinados por ¹H RMN empleando TCE como patrón interno. ^d Rendimiento aislado.

De forma muy satisfactoria, también fue posible disminuir la temperatura de la reacción. A 60 °C, tanto en DCM como en CHCl₃ y CDCl₃, la transformación tuvo lugar con excelentes rendimientos aunque en tiempos algo más largos de reacción (Tabla 38, entrada 2 y Figura 17). Sin embargo, a temperatura ambiente la sustancia de partida permaneció inalterada tras 24 horas de reacción (Tabla 38, entrada 3).


Figura 17. ¹H RMN del crudo de reacción tras 7 horas a 60 °C en DCM

8.3.2 Otras ϵ -lactamas

El excelente resultado obtenido para la formación de la 3-benzazepinona **9d** hizo que explorásemos un procedimiento general de síntesis de lactamas de siete eslabones. Para ello se prepararon una serie de sustratos con la funcionalidad amina primaria, secundaria y amida, y con estructuras benzofusionadas, biarílicas, heteroaromáticas y lineales (Figura 18).

8.3.2.1 Síntesis de las alquinilaminas precursoras 10-14 y de la alquinilamida 1c'

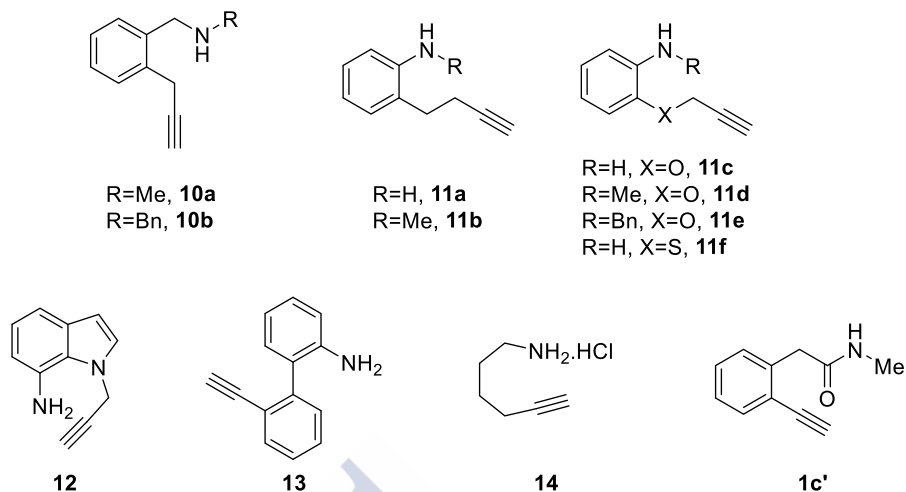
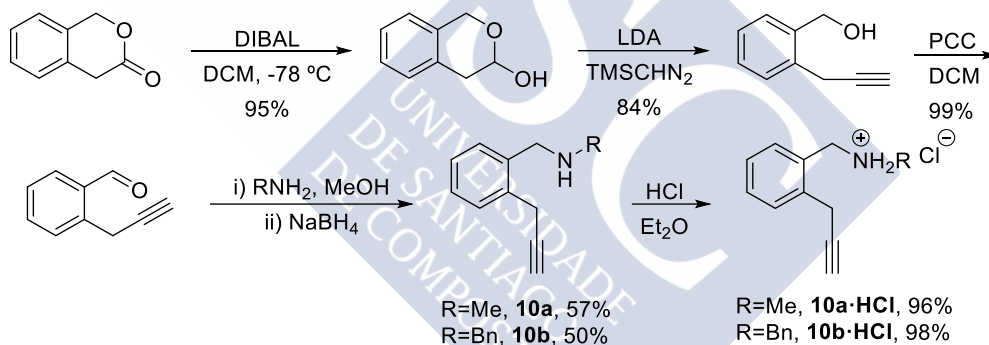


Figura 18. Alquinilaminas y alquinilamida precursoras de ϵ -lactamas

La síntesis de las bencilaminas **10a** y **10b** se realizó según la secuencia de 4 pasos representada en el Esquema 81, similar al presentado previamente en el Esquema 41 (pág. 55).

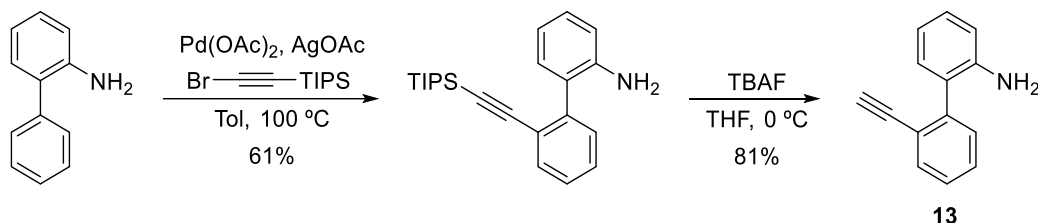


Esquema 81. Síntesis de las bencilaminas **10a** y **10b**

Para la síntesis de las anilinas **11a** y **11b** se partió del 1-yodo-2-nitrobenceno (Esquema 82). Su acoplamiento con el alcohol alílico mediante una reacción de Heck catalizada por Pd seguido de la isomerización del doble enlace C-C, también catalizada por Pd,¹²⁸ conduce al nitroaldehído **15**. A continuación, un reagrupamiento de Colvin transformó el aldehído en el alquino terminal **16**.⁶⁷ La reducción del grupo nitro en presencia de Fe dio lugar a la anilina **11a**. Su posterior metilación dio lugar a la amina metilada **11b**.

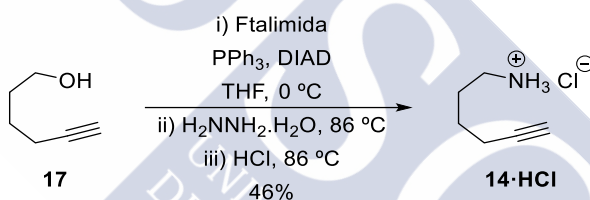
¹²⁸ Ramos, J. A. F.; Araújo, C. S. Nagem, T. J.; Taylor, J. G. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, 52, 54.

La anilina biarífica **13** se preparó siguiendo la secuencia de tres pasos descrita en el Esquema 85.¹²⁹ La alquínización regioselectiva de la 2-fenilanilina con el (bromoetil)triisopropilsilano¹³⁰ catalizada por Pd seguido de la desililación del alquino dio lugar la anilina biarífica **13** con un moderado rendimiento global.



Esquema 85. Síntesis de la anilina biarífica **13**

La síntesis de la amina lineal 5-hexin-1-amina **14** se realizó según el procedimiento descrito en el Esquema 86.¹³¹ En primer lugar se realizó la reacción de Mitsunobu sobre el 5-hexin-1-ol comercial **17** seguido de la desprotección de la ftalimida. El tratamiento ácido final dio lugar al hidrocloreto de la 5-hexin-1-amina **14·HCl** con un moderado rendimiento global.



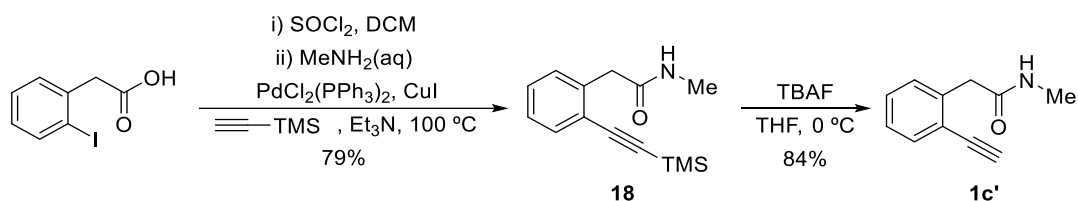
Esquema 86. Síntesis del hidrocloreto de la 5-hexin-1-amina **14·HCl**

Para la síntesis de la 2-(2-etinilfenil)-*N*-metilacetamida **1c'** (Esquema 87) se llevó a cabo un procedimiento similar al descrito en el Esquema 34 (pág. 46). Tras la formación inicial del cloruro del ácido *o*-yodofenilacético y tratamiento con la metilamina para formar la amida, se llevó a cabo la reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira con trimetilsililacetileno para dar la amida sililada **18**. La desililación final dio lugar a la amida **1c'** con un buen rendimiento global.

¹²⁹ Jiang, G.; Hu, W.; Li, J.; Zhu, C.; Wu, W.; Jiang, H. Chem. Commun. **2018**, 54, 1746.

¹³⁰ Se obtuvo como un aceite incoloro con un 88% de rendimiento. Chen, X. Y.; Wang, L.; Frings, M.; Bolm, C. Org. Lett. **2014**, 16, 3796.

¹³¹ Altman, R. A.; Nilsson, B. L.; Overman, L. E.; de Alaniz, J. R.; Rohde, J. M.; Taupin, V. J. Org. Chem. **2010**, 75, 7519.


 Esquema 87. Síntesis de la *N*-metilfenilacetamida **1c'**

8.3.2.2 Amidación oxidante de **10a-b**

Del mismo modo que con la amina libre **1d** (Esquema 79), tanto la metilbencilamina **10a** como la dibencilamina **10b** libres dieron lugar a productos de descomposición tras 2 horas de calentamiento a 100 °C en las condiciones habituales de reacción para amidaciones oxidantes intermoleculares (Tabla 39, entradas 1 y 2).

Tabla 39. Amidación oxidante intramolecular de **10a·HCl** y **10b·HCl**: formación de las 2-benzazepinonas **19a** y **19b**.^a

Entrada	10	R	[Ru]	T (°C)	t (h)	2-Benzazepinona 18
1	10a	Me	5%	100	2	Descomp.
2	10b	Bn	5%	100	2	Descomp.
3 ^b	10a·HCl	Me	5%	100	0.5	19a , 67%
4 ^b	10b·HCl	Bn	5%	100	2	19b , 46%
5 ^{b,c}	10a·HCl	Me	3%	60	4	19a , 69%
6 ^{b,c}	10b·HCl	Bn	3%	60	7	19b , 53%

^a Condiciones de reacción: 0.2 mmol de **10·HCl**, 5 mol% de CpRuCl(PPh₃)₂, 1 eq KPF₆, y 1.1 eq 4-Pic-N-óxido en 2 mL de DCE a 100 °C. ^b 0.3 eq de K₂CO₃. ^c 3 mol% de CpRuCl(PPh₃)₂ a 60 °C. Rendimientos determinados por ¹H RMN empleando TCE como patrón interno.

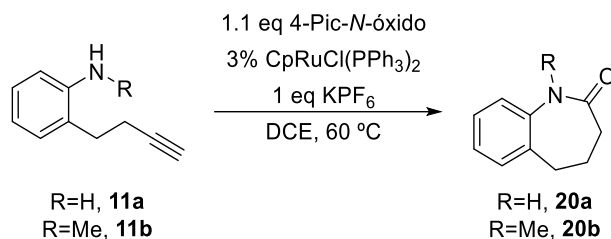
Al emplear las condiciones optimizadas para la sal de amonio **1d·HCl** (Tabla 37) en el caso de **10a·HCl** se obtuvo la 2-benzazepinona **19a** con un buen 67% de rendimiento tras media hora de reacción mientras que con **10b·HCl** se obtuvo la 2-benzazepinona **19b** con un moderado 46% de rendimiento (Tabla 39, entradas 3 y 4). Con el uso de una menor carga de catalizador (3 mol%) a una temperatura más baja (60 °C) se logró mejorar ligeramente los rendimientos (Tabla 39, entradas 5 y 6).

8.3.2.3 Amidación oxidante de **11a-11f**

Siguiendo con el particular comportamiento de las anilinas primarias, cuando se calentó **11a** en ausencia de KPF₆ no se observó evolución de la sustancia de partida. En el

caso de la anilina secundaria **11b**, se obtuvo la 1-benzazepinona **20b** con un aceptable 51% de rendimiento (Tabla 40, entradas 1 y 2).

Tabla 40. Amidación oxidante intramolecular de **11a** y **11b**: formación de las 1-benzazepinonas **20a** y **20b**



Entrada	11	R	Aditivos	t (h)	1-Benzazepinona 20 ^b
1	11a	H	-	24	SP
2	11b	Me	-	4	20b , 51%
3	11a	H	1 eq KPF ₆	7	20a , 53%
4	11b	Me	1 eq KPF ₆	4	20b , 62%

^a Condiciones de reacción: 0.2 mmol de **11**, 3 mol% CpRuCl(PPh₃)₂, 1.1 eq 4-Pic-N-óxido en 2 mL de DCE a 60 °C. ^b Rendimientos aislados.

Una vez más, el curso de la reacción mejoró al efectuar la reacción en presencia de KPF₆. Cuando se calentó la anilina primaria **11a** en las condiciones optimizadas se obtuvo la 1-benzazepinona **20a** con un moderado 53% de rendimiento aislado. En el caso de la anilina secundaria **11b** se obtuvo la 1-benzazepinona **20b** con un buen 62% de rendimiento (Tabla 40, entradas 3 y 4).

La amidación oxidante intramolecular también se pudo llevar a cabo en las anilinas propargiladas **11c-11f** (Tabla 41).

Tabla 41. Amidación oxidante intramolecular de **11c-f**: formación de las 1-benzoxazepinonas **20c-e** y de la 1-benzotiazepinona **20f**

R=H, X=O, **11c**
 R=Me, X=O, **11d**
 R=Bn, X=O, **11e**
 R=H, X=S, **11f**

R=H, X=O, **20c**
 R=Me, X=O, **20d**
 R=Bn, X=O, **20e**
 R=H, X=S, **20f**

Entrada	11	R	X	Aditivos	T (°C)	t(h)	1,4-Benzoxazepinona 20 ^c
1	11c	H	O	-	100	8	Descomp.
2	11d	Me	O	-	100	2	20d , 32%
3	11e	Bn	O	-	100	7	20e , 43%
4	11c	H	O	1 eq KPF ₆	60	20	20c , 53%
5	11d	Me	O	1 eq KPF ₆	60	20	20d , 58%
6	11e	Bn	O	1 eq KPF ₆	60	20	20e , 70%
7 ^b	11f	H	S	1 eq KPF ₆	100	20	20f , 28% (43%) ^d

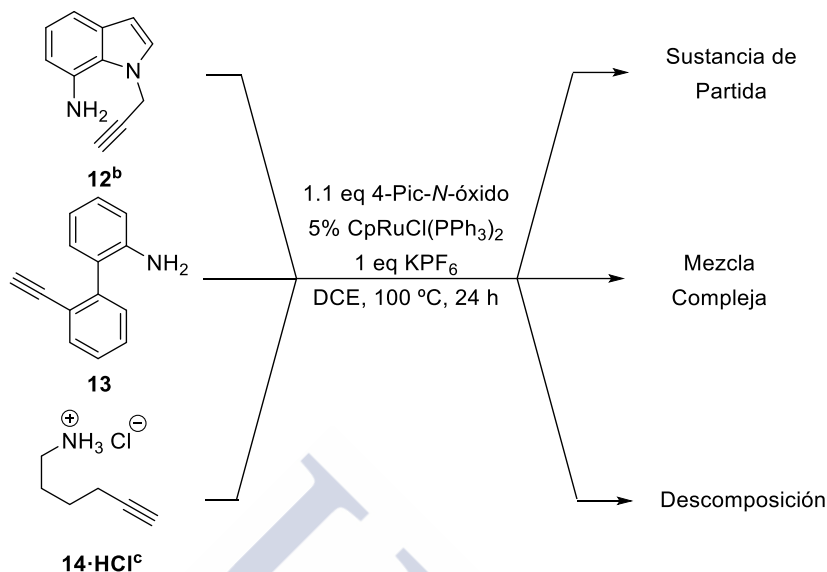
^a Condiciones de reacción: 0.2 mmol de **11c-f**, 1 eq KPF₆, 1.1 eq 4-Pic-N-óxido y 3 mol% CpRuCl(PPh₃)₂ en 2 mL de DCE a 60 °C. ^b 3 mol% de CpRuCl(PPh₃)₂ a 100 °C durante 20 h. ^c Rendimientos aislados. ^d Rendimiento determinado por ¹H RMN empleando TCE como patrón interno.

La reacción en ausencia de KPF₆ sigue en la misma línea anterior ya que la anilina primaria **11c** se descompuso transcurridas 8 horas de reacción mientras que las anilinas secundarias **11d** y **11e** dieron rendimientos bajos o moderados de las 1,4-benzoxazepinonas **20d** y **20e** (Tabla 41, entradas 1-3). En este caso, el empleo de las correspondientes sales de amonio dio lugar únicamente a trazas de los productos o degradación de las sustancias de partida. De forma satisfactoria, cuando se calentaron las aminas libres **11c-e** a 60 °C en presencia del catalizador y de 1 eq de KPF₆ se obtuvieron las 1,4-benzoxazepinonas **20c-e** con moderados/buenos rendimientos (Tabla 41, entradas 4-6). La reacción también fue tolerante con sustratos que contienen átomos de azufre como **11f**. A pesar de una menor reactividad y de no observar conversión completa tras 20 horas de reacción, se obtuvo un moderado rendimiento de la 1,4-benzotiazepinona **20f** (Tabla 41, entrada 7).

8.3.2.4 Amidación oxidante de 12-14

Desafortunadamente, tanto el derivado indólico **12**, como el derivado biarílico **13** o el derivado lineal **14** no experimentaron la deseada amidación oxidante observándose la sustancia de partida inalterada (**12**), una mezcla compleja (**13**) o descomposición (**14**)

(Esquema 88). Estos resultados indican posiblemente que la aproximación entre los centros reactivos amina y alquino no debe estar favorecida (efecto Thorpe-Ingold favorable,¹³² etc.).



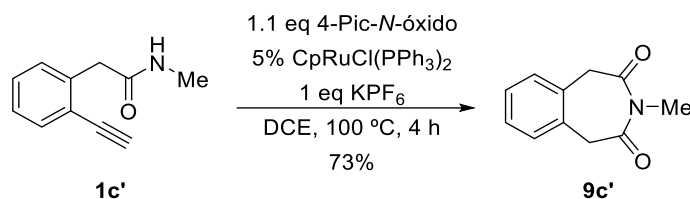
Esquema 88. Amidación oxidante de **12**, **13** y **14**

^a Condiciones de reacción: 0.2 mmol de **12**, **13** o **14**, 3 mol% CpRuCl(PPh₃)₂, 1 eq KPF₆, 1.1 eq 4-Pic-N-óxido en 2 mL de DCE a 60 °C. ^b A 60 °C y 100 °C. ^c 0.3 eq K₂CO₃.

8.3.2.5 Amidación oxidante de **1c'**

Por último, quisimos explorar la amidación oxidante intramolecular en presencia de la funcionalidad amida (menos nucleófila que la amina) con el fin de obtener imidas cíclicas (Esquema 89). De modo satisfactorio, cuando se calentó la (*N*-metil)-fenilacetamida **1c'** en las condiciones de reacción optimizadas se obtuvo la imida **9c'** (benzazepin-2,4-diona) con un buen 73% de rendimiento.

¹³² a) Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc.* **1915**, 107, 1080. b) Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.* **1921**, 119, 305. c) Ingold, C. K.; Sako, S.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc.* **1922**, 121, 1117. d) Hammond, G. In *Steric Effects in Organic Chemistry*; Newman, M. S., Ed.; Wiley: New York, **1956**; pp 462-470.



Esquema 89. Amidación oxidante intramolecular de $1c'$: formación de la imida $9c'$.^a

^a Condiciones de reacción: 0.3 mmol de $1c'$ 5 mol% $\text{CpRuCl(PPh}_3)_2$, 1 eq de KPF_6 , 1.1 eq 4-Pic-N-óxido en 2.3 mL de DCE a 100 °C.

8.4 Lactamas benzofusionadas de ocho y nueve miembros (ζ - y ι -lactamas): benzazocinonas y benzazoninonas

8.4.1.1 Síntesis de las alquilaminas precursoras $21\cdot\text{HCl}$ y $22\cdot\text{HCl}$

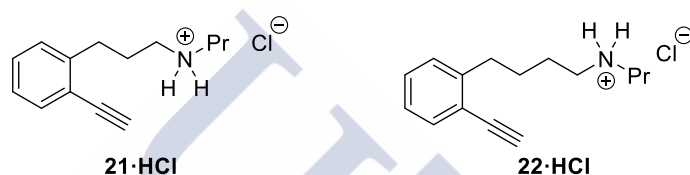
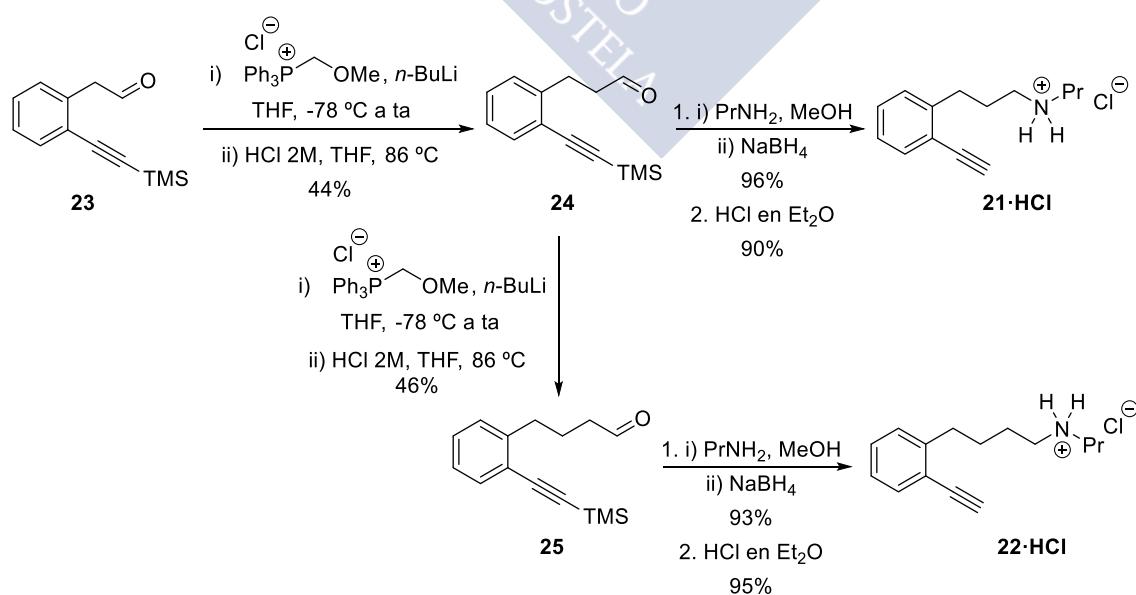


Figura 19. Alquilaminas precursoras de las benzazocinonas y benzazoninonas

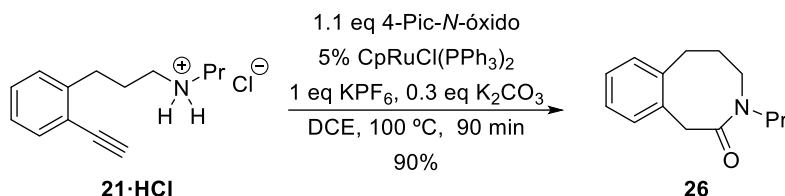
La secuencia sintética seguida para la (*o*-alquilfenil)-*N*-propilpropanamina **21** comienza con una reacción de Wittig con la sal de metoximetiltrifenilfosfonio sobre el aldehído **23** seguido de la hidrólisis del viniléter intermedio para dar el aldehído homologado **24**. La posterior aminación reductora seguida de tratamiento ácido dio lugar al hidrocloreuro **21·HCl** con buenos rendimientos globales. Para la síntesis de la (*o*-alquilfenil)-*N*-propilbutanamina **22** se siguió una secuencia similar homologando el aldehído **24** a **25** y realizando sobre este la aminación reductora seguida del tratamiento ácido (Esquema 90).



Esquema 90. Síntesis de las alquilaminas **21** y **22**

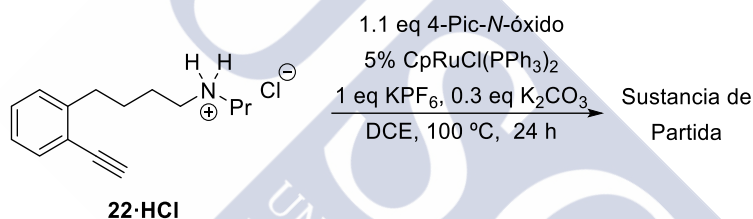
8.4.1.2 Amidaciones oxidantes de **21·HCl** y **22·HCl**

Para nuestra satisfacción, al emplear las condiciones ya optimizadas para la sal de amonio **1d·HCl** (Tabla 37, pág. 122), en el caso de **21·HCl** se obtuvo la benzazocinona **26** con un 90% de rendimiento como una mezcla de confórmers¹³³ en tan solo 90 minutos de reacción (Esquema 91).



Esquema 91. Amidación oxidante de **21·HCl**: formación de la benzazocinona **26**

Desafortunadamente, el intento de amidación oxidante de **22·HCl** resultó infructuoso, sin observarse evolución de la sustancia de partida tras 24 h de reacción (Esquema 92), probablemente influido por un efecto transanular desfavorable.¹³⁴



Esquema 92. Intento de amidación oxidante intramolecular de **22·HCl**

8.5 Lactamas de seis miembros: δ -lactamas

8.5.1 Síntesis de las alquinilamin(d)as precursoras **27-29**

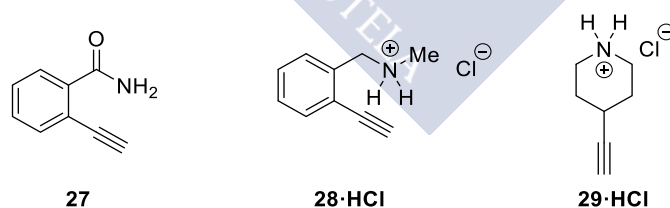


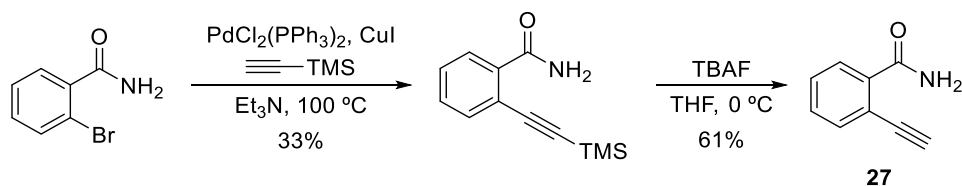
Figura 20. Alquinilamin(d)as precursoras de δ -lactamas

La amida **27** se preparó según la secuencia de dos pasos descrita en el Esquema 93,^{31a} que comienza con un acoplamiento cruzado de Sonogashira sobre la (*o*-bromo)benzamida

¹³³ Witosinska, A.; Musielak, B.; Serda, P.; Owinska, M.; Rys, B. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 9784.

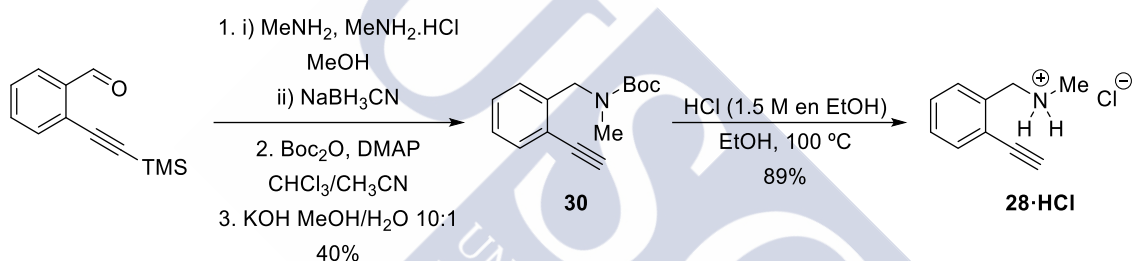
¹³⁴ Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books **2005**, pp 108-109.

seguido de la desililación del alquino para dar la (*o*-etinil)benzamida **27** con un moderado rendimiento global.



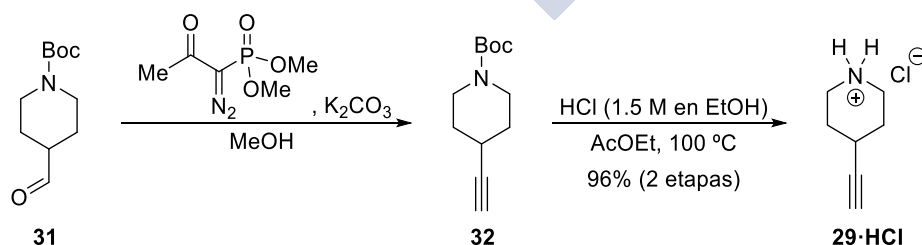
Esquema 93. Síntesis de la (*o*-etinil)benzamida **27**

Para la síntesis de la bencilamina **28** se siguió la secuencia de pasos descrita en el Esquema 94.¹³⁵ Comienza con una aminación reductora del 2-((trimetilsilil)etinil)-benzaldehído con metilamina, seguido de la protección de la amina como carbamato de *tert*-butilo y de la desililación del alquino en medio básico para dar el carbamato **30** con un 40% de rendimiento global para las tres etapas. Por último, la hidrólisis del carbamato con HCl a 100 °C dio lugar a la bencilamina **28** con buen rendimiento.



Esquema 94. Síntesis de la sal de bencilamina **28·HCl**

La síntesis de la sal de la etinilpiperidina **29·HCl** se realizó según la secuencia de dos pasos descrita en el Esquema 95.¹³⁶ En primer lugar, se realizó el reagrupamiento de Colvin sobre la formilpiperidina **31** empleando la modificación de Bestman-Ohira,¹³⁷ seguido de un tratamiento ácido para desproteger el carbamato **32**, obteniéndose el hidrocloreuro de la etinilpiperidina **29·HCl** en un excelente rendimiento global.



Esquema 95. Síntesis de la sal de etinilpiperidinio **29·HCl**

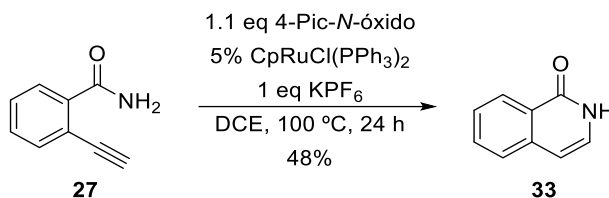
¹³⁵ Lu, X.; Masson, E. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2310.

¹³⁶ Raimundo, B. C.; Oslob, J. D.; Braisted, A. C.; Hyde, J.; McDowell, R. S.; Randal, M.; Waal, N. D.; Wilkinson, J.; Yu, C. H.; Arkin, M. R. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3111.

¹³⁷ Zanatta, S. D. *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 963.

8.5.2 Amidación oxidante de 27-29

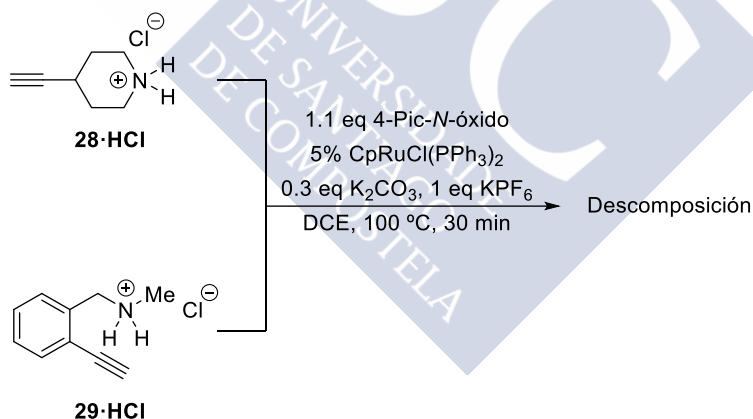
Para nuestra sorpresa inicial, el calentamiento de la benzamida **27** en las condiciones habituales de amidación oxidante dio lugar a la isoquinolin-1(2*H*)-ona **33** con un 48% de rendimiento (Esquema 96).



Esquema 96. Ciclación de la benzamida **27** en condiciones de amidación oxidante

La formación de **33** podría deberse al atrapado más rápido del intermedio vinilidénico que su oxidación a cetena.³¹ Variaciones en las condiciones de reacción como la adición de 1 eq de KPF₆ a 60 °C no supuso ningún cambio en la reactividad, observándose un 38% de la isoquinolona **33**.

Otras amidas primarias y secundarias también experimentan la ciclación sobre los intermedios vinilidénicos.³¹ Sin embargo, las aminas secundarias no habían sido exploradas, por lo que se ensayaron las amidaciones oxidantes sobre la amina bencílica secundaria lineal **28·HCl** y sobre la amina secundaria cíclica **29·HCl** (Esquema 97).



Esquema 97. Intentos de amidación oxidante intramolecular de **28·HCl** y **29·HCl**

Desafortunadamente, tanto el calentamiento de **28·HCl** como el de **29·HCl** (posible acceso a 2-quinuclidonas)¹³⁸ en las condiciones optimizadas de reacción dio lugar a productos de descomposición al cabo de pocos minutos de reacción (Esquema 97).

¹³⁸ Tani, K.; Stoltz, B. *Nature* **2006**, *441*, 731.

8.6 Lactamas de cinco miembros (γ -lactamas)

8.6.1 Síntesis de las alquinilamin(d)as precursoras 34-36

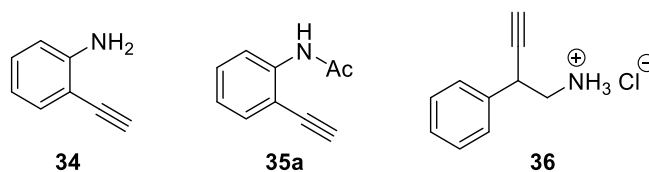
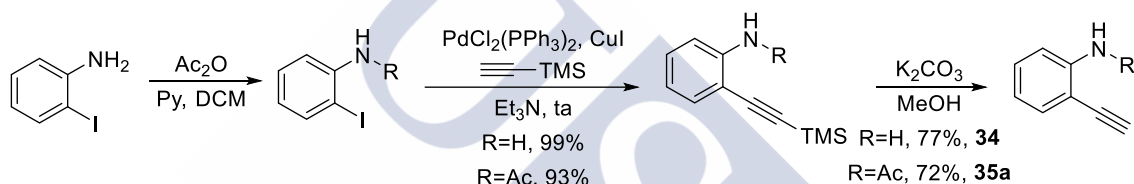


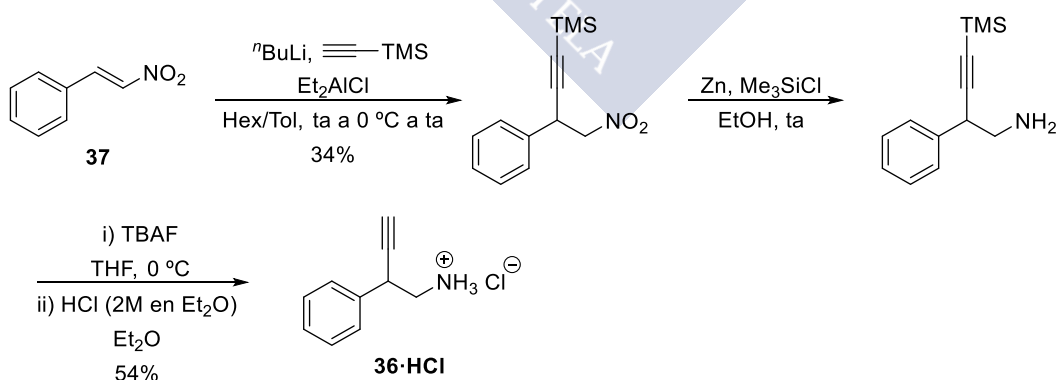
Figura 21. Alquinilamin(d)as precursoras de γ -lactamas

La *o*-etnilanilina **34** se preparó según la secuencia de dos pasos mostrada en el Esquema 98. El acoplamiento de Sonogashira con trimetilsililacetileno sobre la *o*-yodoanilina seguido de la desililación dio lugar a la *o*-etnilanilina **34** con un buen rendimiento global. Para la síntesis de la acetanilida **35a** se utilizó una secuencia similar a partir de la *o*-yodoacetanilida. Esta se preparó por acetilación de la *o*-yodoanilina con un excelente rendimiento.



Esquema 98. Síntesis de la anilina **34** y de la anilida **35a**

Para la síntesis de la sal de alquinilamonio **36·HCl**, se siguió la secuencia de tres pasos indicada en el Esquema 99. Comienza con una alquilación conjugada del dietil((trimetilsilil)-etnil)alumino¹³⁹ a la nitroolefina **37**, seguido de una reducción del grupo nitro a amina en presencia de Zn y una posterior desililación del alquino y un tratamiento ácido para la formación del hidrocloruro **36·HCl**.

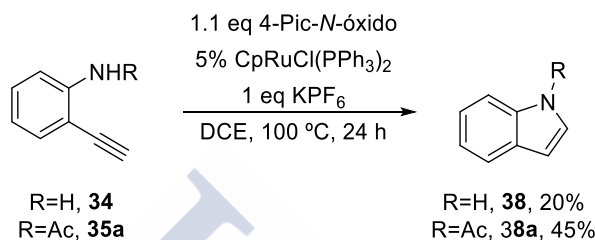


Esquema 99. Síntesis de la sal de alquinilamonio **36·HCl**

¹³⁹ Pecunioso, A.; Menicagli, R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2391.

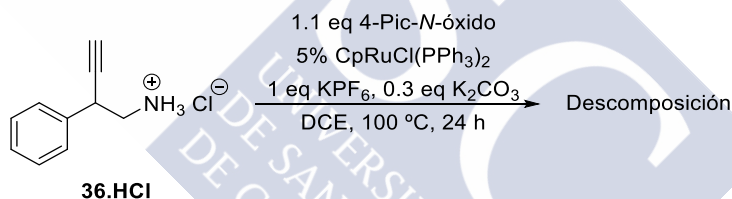
8.6.2 Amidación oxidante de 34-36

Al igual que con la benzamida **27**, el calentamiento de la 2-etinilanilina **34** en las condiciones optimizadas de reacción dio lugar a la formación de 1*H*-indol **38a** con un bajo 20% de rendimiento (Esquema 100). De manera similar, la acetanilida **35a** dio lugar a la formación del derivado indólico en un moderado 45% de rendimiento. Otra vez, el atrapado nucleófilo del vinilideno parece más rápido que la oxidación del vinilideno a la especie ceténica.³¹



Esquema 100. Ciclación de la anilina **34** y de la acetanilida **35a** en condiciones de amidación oxidante

Desafortunadamente, el intento de ciclación de **36·HCl** en las condiciones optimizadas de reacción dio lugar a productos de descomposición (Esquema 101).

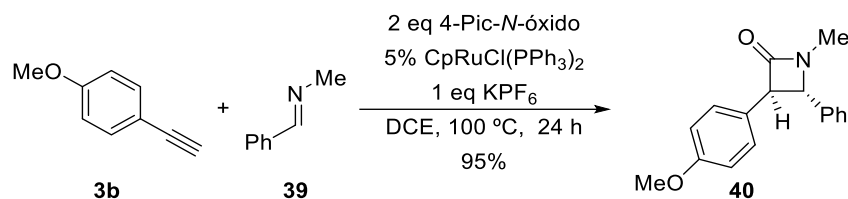


Esquema 101. Intento de amidación oxidante intramolecular de **36·HCl**

8.7 Lactamas de cuatro miembros (β-lactamas): cicloadición intermolecular [2+2] entre cetenas e iminas

En el apartado 6.2.3.1 (pág. 85) ya se ha descrito la cicloadición intermolecular [2+2] entre cetenas e iminas catalizada por Rh^I para dar β-lactamas.¹⁰⁴ También se ha descrito la cicloadición intramolecular [2+2] entre cetenas e iminas catalizada por Ru^{II}.¹⁰⁵ En este último caso, el oxidante fue un grupo sulfóxido situado en el sustrato alquino.

El primer ensayo de la cicloadición intermolecular [2+2] entre cetenas e iminas catalizada por Ru^{II} se muestra en el Esquema 102. Para realizar la amidación oxidante del alquino se utilizó como oxidante en *N*-óxido de la 4-picolina.



Esquema 102. Síntesis de la β -lactama **40** mediante una cicloadición [2+2] catalizada por Ru^{II}

El calentamiento de 1.2 eq de **3b** con 1.2 eq de la (*E*)-*N*-metil-1-fenilmetanimina **39** en presencia de 2 eq del *N*-óxido de la 4-picolina, 5 mol% de $\text{CpRuCl(PPh}_3)_2$ y 1 eq de KPF_6 a 100 °C durante 22 horas dio lugar a la β -lactama **40** con un excelente 95% de rendimiento aislado (Esquema 102). La ausencia de KPF_6 provocó un acusado descenso en el rendimiento de la reacción (40%) lo que sugiere, una vez más, que la formación de especies catiónicas de Ru^{II} tienen una destacada relevancia.

8.8 Doble amidación oxidante de diinos intermolecular: imidas y diamidas

Ante el buen resultado conseguido con la formación de la imida **9c'** mediante la amidación oxidante intramolecular de la (*o*-etnil)fenilacetamida **1c'** (Esquema 89) pensamos que una aproximación eficiente a imidas podría consistir en llevar a cabo una doble amidación oxidante sobre diinos, con una primera adición nucleófila intermolecular para generar la amida seguida de una segunda de carácter intramolecular (Figura 22).

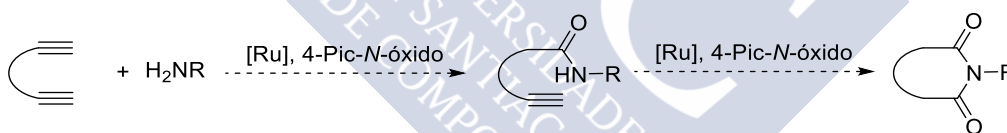
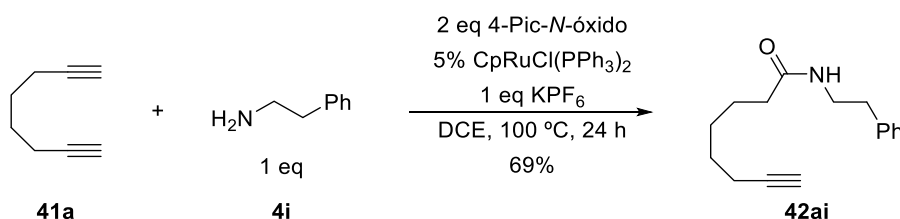


Figura 22. Doble amidación oxidante de diinos con aminas primarias: síntesis de imidas

Para ello se comenzó el estudio sobre un diino comercial como el octa-1,7-diino **41a**. El calentamiento de una suspensión de **41** con la fenetilamina **4i**, 2 eq del *N*-óxido de la 4-picolina, un 5 mol% de $\text{CpRuCl(PPh}_3)_2$, 1 eq de KPF_6 en DCE a 100 °C durante 24 horas dio lugar a la formación de la monoamida **42ai** con un buen 69% de rendimiento (Esquema 103). El incremento de la cantidad de oxidante o de catalizador no alteró la reactividad del proceso.



Esquema 103. Amidación oxidante sobre el diino **41a**

El empleo de otros diinos tampoco dio resultados satisfactorios (Tabla 42).

Tabla 42. Intento de síntesis de imidas a través de una doble amidación oxidante sobre diinos

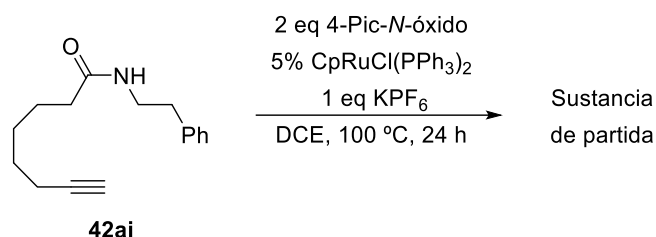
Entrada	Diino 41	Imida 43
1	41b 	Trazas 43bi
2	41c 	MC
3	41d 	SP
4	41e 	MC

^a Condiciones de reacción: 0.4 mmol **41**, 1 eq de **2i**, 5 mol% de CpRuCl(PPh₃)₂, 1 eq KPF₆, 2 eq 4-Pic-N-óxido en 3 mL de DCE a 100 °C durante 24 horas en tubo sellado.

Con el hepta-1,6-diino **41b**, a diferencia de su análogo con un carbono más **41a**, se obtuvieron trazas de la monoamida **43bi** indicando que, posiblemente, la coordinación del rutenio al 1,6-diino está impidiendo el transcurso favorable de la reacción (Tabla 42, entrada 1). Otros 1,6-diinos como el propargiléter **41c** o el malonato dipropargilado **42d** tampoco ofrecieron mejoras en la reactividad (Tabla 42, entradas 2 y 3). Por otra parte, el 1,2-dietinilbenceno **41e** (un 1,5-diino), posible precursor de una amida intermedia similar a **1c'**, dio lugar a una mezcla compleja de productos que no se logró identificar.

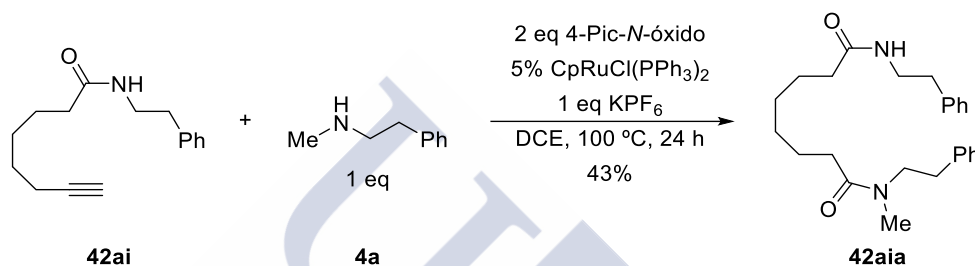
Exploramos a continuación las amidaciones oxidantes intra- e intermoleculares sobre la alquinilamida **42ai**.

Desafortunadamente, el calentamiento de la (*N*-fenetil)oct-7-inamida aislada **42ai** en presencia de más oxidante y catalizador no mostró evolución tras 24 horas de calentamiento a 100 °C, en presencia o ausencia de la sal de KPF₆, e incluso tras la adición de bases (Esquema 104). Un incremento de la dilución tampoco mostró cambios en la reactividad.



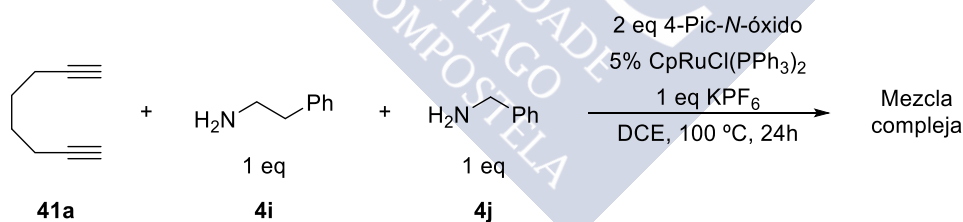
Esquema 104. Intento de amidación oxidante intramolecular de la monoamida **42ai**

Sin embargo, resultó satisfactoria una nueva amidación oxidante intermolecular con la *N*-metilfenetilamina **2a**, obteniéndose la diamida **42aia** con un 43% de rendimiento (Esquema 105).



Esquema 105. Amidación oxidante intermolecular sobre la monoamida **42ai**: síntesis de la diamida **42aia**

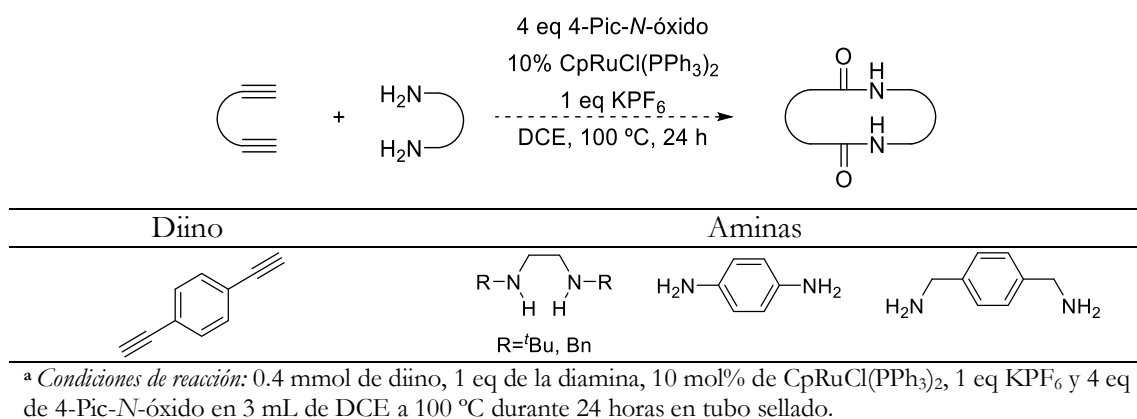
Al intentar aprovechar la reactividad del diino con dos aminas primarias diferentes como la fenetilamina **2i** y la bencilamina **2j** se obtuvo una mezcla compleja de reacción en la que se pudo apreciar la formación de monoamidas en pequeña cantidad (Esquema 106). Un resultado similar se observó cuando se emplearon la morfolina y la metilanilina.



Esquema 106. Estudio de la reactividad del diino **41a** en presencia de las aminas primarias **4i** y **4j**

Por último, se realizaron los primeros ensayos de amidación oxidante de α,ω -diinos con α,ω -diaminas con el fin de preparar macrolactamas con una cierta rigidez estructural (Tabla 43). Desafortunadamente, todos los ensayos realizados resultaron infructuosos observándose mezclas complejas de reacción o productos de descomposición.

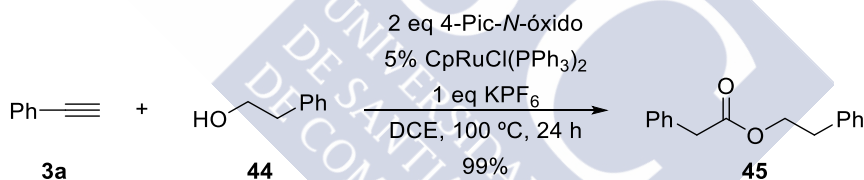
Tabla 43. Intento de síntesis de diamidas cíclicas.^a



8.9 Esterificación oxidante de alquinos: síntesis de ésteres y lactonas

8.9.1 Esterificación oxidante intermolecular

A modo de estudio preliminar se extrapolaron las condiciones optimizadas de reacción para la síntesis de amidas y lactamas a la síntesis de ésteres y lactonas. Así, al tratar el fenilacetileno **3a** y el fenetilalcohol **44** en las condiciones optimizadas se obtuvo el éster **45** con un rendimiento cuantitativo (Esquema 107).



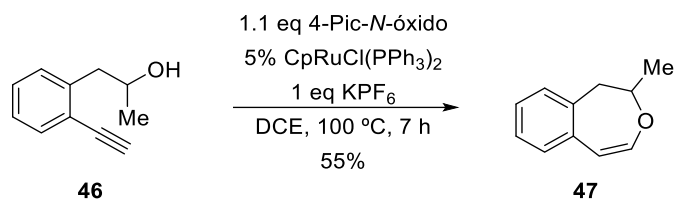
Esquema 107. Esterificación oxidante intermolecular: formación del éster **45**

Este resultado confirma que el intermedio ceténico formado puede ser atrapado por un alcohol (nucleófilo oxigenado) de forma eficiente.

8.9.2 Esterificación oxidante intramolecular: formación de lactonas

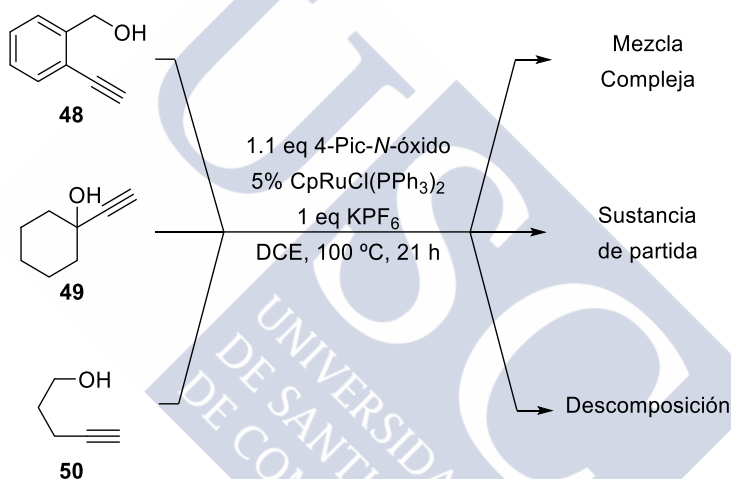
A continuación se probó la variante intramolecular con la esterificación oxidante del (*o*-etinilfenil)propanol **46** (Esquema 108).

Para nuestra sorpresa inicial, al contrario que lo ocurrido con la amidación oxidante de la alquililamina **1d** (Tabla 38), el calentamiento a 100 °C de **46** en las condiciones optimizadas no dio lugar a la lactona esperada sino a la 3-benzoxepina **47** con un 55% de rendimiento. La benzoxepina **47** podría derivarse del atrapado del intermedio vinilidénico por el alcohol antes su oxidación a cetena. Al llevar a cabo la reacción a 60 °C durante 20 h no se observó evolución de la sustancia de partida.



Esquema 108. Intento de esterificación oxidante intramolecular de **46**: formación de la 3-benzoxepina **47**

Desafortunadamente, tanto el derivado bencílico **48**, como el alquínol terciario **49**, o el 4-pentin-1-ol **50** no experimentaron la deseada esterificación oxidante intramolecular observándose la sustancia de partida inalterada (**49**), una mezcla compleja (**48**) o descomposición (**50**). (Esquema 109). Al igual que en el caso de las amidaciones oxidantes fallidas, la aproximación de los centros reactivos facilitados por un efecto Thorpe-Ingold¹³² favorable son muy importantes.

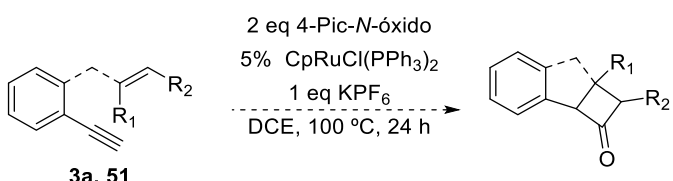
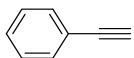

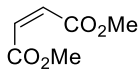

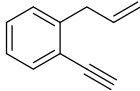


Esquema 109. Intento de esterificación oxidante intramolecular de **48-50**

8.10 Anillos de cuatro miembros (ciclobutanonas): intento de cicloadición intra- e intermolecular [2+2] entre cetenas y alquenos

A modo de ensayos muy preliminares, se sometió al fenilacetileno **3a** y al (*o*-alil)fenilacetileno **51** a las condiciones optimizadas de reacción para la síntesis de β -lactamas (Tabla 44). Desafortunadamente, el calentamiento prolongado durante 24 h condujo a mezclas complejas de reacción que no se analizaron. Estas reacciones sugieren un análisis más pausado que se realizará próximamente.

Tabla 44. Cicloadición inter- e intramolecular [2+2] entre cetenas y olefinas catalizada por Ru^{II}.^a

	
Alquino	Olefina
3a 	 Ph  
51 	

^a *Condiciones de reacción intermolecular:* 0.4 mmol **3a**, 1 eq de olefina, 10 mol% de CpRuCl(PPh₃)₂, 1 eq KPF₆ y 2 eq 4-Pic-N-óxido en 3 mL de DCE a 100 °C durante 24 horas en tubo sellado. *Condiciones de reacción intramolecular:* 0.2 mmol de **51**, 10 mol% de CpRuCl(PPh₃)₂, 1 eq KPF₆ y 2 eq 4-Pic-N-óxido en 3 mL de DCE a 100 °C durante 24 horas en tubo sellado.

9. CONCLUSIONES





Se ha desarrollado una nueva aproximación general para la síntesis de amidas basada en la amidación oxidante entre alquinos y aminas catalizada por complejos de Ru^{II}. Esta aproximación ha permitido obtener amidas secundarias y terciarias en condiciones suaves, empleando para ello un catalizador de Ru^{II} y el *N*-óxido de la 4-picolina como oxidante.

Este nuevo procedimiento para la síntesis de amidas, que no requiere de condiciones anhidras en ningún caso, permite además llevar a cabo la reacción en medios acuosos, en una proporción de hasta 95:5 H₂O/DCE.

La sal de KPF₆, de forma general, mejora la eficiencia del proceso no siendo imprescindible su empleo (a excepción de la anilina). Todos los datos indican que el efecto más relevante es el de la extracción del Cl⁻ del centro metálico para generar la especie catiónica de rutenio catalíticamente activa. Su presencia también es indispensable cuando la reacción se lleva a cabo en la mezcla H₂O/DCE debido a una cuestión de solubilidad en el medio de reacción. El medio acuoso dificultaría que la amina actuase directamente sobre el catalizador.

Se ha conseguido aplicar esta metodología a la síntesis de lactamas de tamaño medio (siete y ocho eslabones), tratándose de la primera síntesis de lactamas por adición nucleófila a especies ceténicas. La misma metodología se ha podido aplicar a las cicloadiciones intermoleculares [2+2] entre alquinos e iminas para formar β-lactamas.

Desafortunadamente, la síntesis de lactamas de anillos corrientes (cinco y seis miembros) no ha sido posible, debido probablemente a que la reactividad del vinilideno frente a las aminas es mayor que frente a la oxidación.

Un estudio preliminar sobre los diinos muestra resultados prometedores en cuanto a su reactividad frente a la amidación oxidante intermolecular (formación de diamidas).

Por último, se ha comprobado que las condiciones de reacción son apropiadas y eficientes para la síntesis intermolecular de ésteres. Sin embargo, los ensayos preliminares de aplicación a la síntesis de lactonas no han resultado satisfactorios y necesitan de un mayor grado de optimización.



**III PROCESOS CATALÍTICOS CON
VINILIDENOS METÁLICOS DE ALQUINOS
NO TERMINALES**



10. ANTECEDENTES





10.1 Vinilidenos metálicos de alquinos no terminales

Como ya hemos visto, la tautomería entre alquinos terminales y vinilidenos al coordinarse a complejos de metales de transición es un proceso muy estudiado (Figura 4, pág. 13). Esta tautomerización también es un proceso conocido para los alquinos internos con un heteroátomo como sustituyente. Así, alquinos sustituidos con grupos estannilo,¹⁴⁰ alquiltio,¹⁴¹ acilalquinos,¹⁴² sililo¹⁴³ y yodo,¹⁴⁴ han sido ampliamente estudiados y en ellos se ha observado la migración del heteroátomo para generar especies metal-vinilideno β,β -disustituidas. Además, en la última década ha habido grandes avances en el área ya que alquinos internos con sustituyentes borilo o incluso alquilo y arilo son capaces de migrar para formar especies metal-vinilideno β,β -disustituidos. A continuación, describiremos las migraciones de silicio, yodo, boro y carbono, tanto en procesos estequiométricos como catalíticos, al ser los procesos examinados en la presente tesis doctoral.

10.1.1 Migración de silicio

Werner describió la formación de complejos Rh-sililvinilideno a partir de la migración de sililalquinos.^{143a} La transformación tiene lugar en la esfera de coordinación del Rh y la migración 1,2 de silicio ocurre de forma análoga a la migración 1,2 de hidruro (Esquema 110).

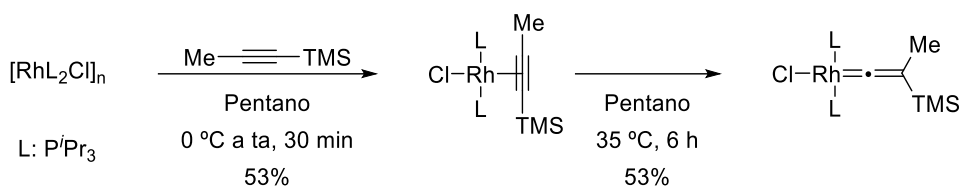
¹⁴⁰ a) Venkatesan, K.; Blacque, O.; Fox, T.; Alfonso, M.; Schmalle, H. W.; Kheradmandan, S.; Berke, H. *Organometallics*, **2005**, *24*, 920. b) Venkatesan, K.; Fox, T.; Schamalle, H. W.; Berke, H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, *2005*, 901.

¹⁴¹ Miller, D. C.; Angelici, R. J. *Organometallics* **1991**, *10*, 79.

¹⁴² a) King, P. J.; Know, S. A. R.; Legge, M. S.; Orpen, A. G.; Wilkinson, J. N.; Hill, E. A. *J. Chem. Soc.; Dalton Trans.* **2000**, 1547. b) Shaw, M. J.; Bryant, S. W.; Rath, N. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 3943. c) De los Ríos, I.; Bustelo, E.; Puerta, M. C.; Valerga, P. *Organometallics* **2010**, *29*, 1740. d) Kuwabara, T.; Takamori, S.; Kishi, S.; Watanabe, T.; Ikeda, Y.; Kodama, S.; Minami, Y.; Hiyama, T.; Ishii, Y. *Synlett* **2018**, *29*, 727.

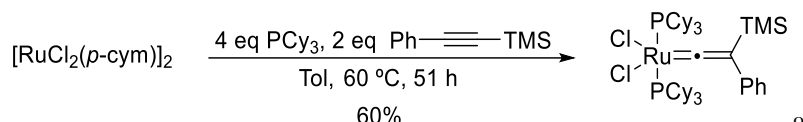
¹⁴³ a) Schneider, D.; Werner, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 700. b) Werner, H.; Baum, M.; Scheineider, D.; Windmüller, B. *Organometallics* **1994**, *13*, 1089. c) Katayama, H.; Onitsuka, K.; Ozawa, F. *Organometallics* **1996**, *15*, 4642. d) Werner, H.; Lass, R. W.; Gevert, O.; Wolf, J. *Organometallics* **1997**, *16*, 4077. e) Katayama, H.; Ozawa, F. *Organometallics* **1998**, *17*, 5190. f) Ilg, K.; Poveda, M. L.; Rendon, N.; Santos, L. L.; Carmona, E.; Mereiter, K. *Organometallics* **2006**, *25*, 2230. g) Konkol, M.; Steinborn, D. J. *Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2839. h) Movassaghi, M.; Hill, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4592. i) Lass, R. W.; Werner, H. *Inorg. Chim. Acta* **2011**, *369*, 288.

¹⁴⁴ Estequiométricos: a) Löwe, C.; Hund, H.-U.; Berke, H.; *J. Organomet. Chem.* **1989**, *371*, 311. Catalíticos: b) Miura, T.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 518. c) Miura, T.; Murata, H.; Kiyota, K.; Kusawa, H.; Iwasawa, N. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *213*, 59. d) Morán-Poladura, P.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3052.



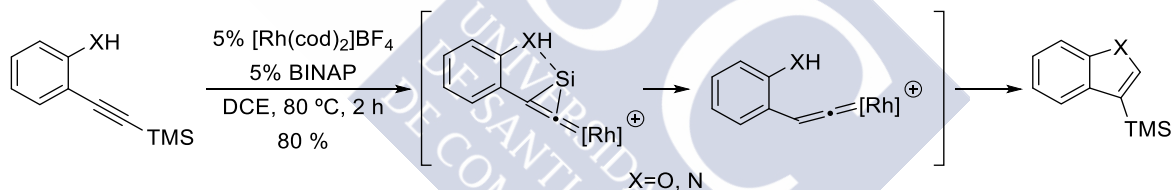
Esquema 110. Migración de silicio en complejos de Rh

Por otra parte, Ozawa describió la formación de complejos β-sililvinilideno de rutenio por la migración 1,2 de silicio en complejos Ru-fosfina (Esquema 111).^{143e}



Esquema 111. Migración de silicio en complejos de Ru

La conversión de las reacciones estequiométricas a catalíticas no siempre es trivial y suele necesitar de una reoptimización de las condiciones de reacción. Recientemente, Tanaka ha descrito la cicloisomerización de (*o*-sililetinil)fenoles y anilinas catalizada por Rh^I a través de una migración 1,2 de silicio.^{117a} En este caso, la migración se encuentra dirigida por los átomos coordinantes que promueven la formación de la especie vinilidénica de Rh (Esquema 112).¹⁴⁵



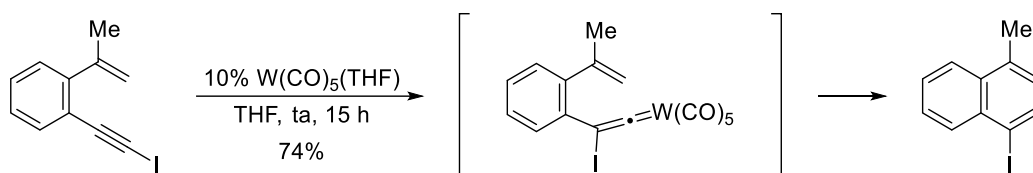
Esquema 112. Migración de silicio catalizada por Rh

10.1.2 Migración de yodo

La migración de yodo en condiciones catalíticas con diferentes metales ha sido relativamente estudiada.¹⁴⁶ En 2002, Iwasawa describió la formación de especies β-yodovinilidénicas de wolframio que experimentaban procesos de electrociclación (Esquema 113).^{144b}

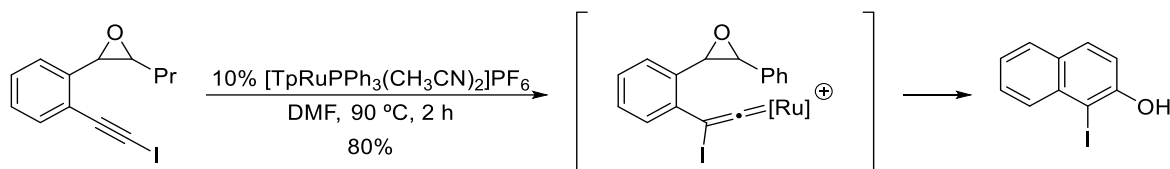
¹⁴⁵ Para otros ejemplos de migraciones de Si catalizados por Rh, ver: a) Iverson, C. N.; Jones, W. D. *Organometallics* **2001**, 20, 5745. b) Dankwardt, J. W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5809. c) Para una migración 1,2 de silicio seguido de una migración 1,3 de alquino, ver ref 117b.

¹⁴⁶ Para migraciones de yodo catalizadas por metales, ver: a) Fürstner, A.; Schlecker, A.; Lehmann, C. W.; *Chem. Commun.* **2007**, 4277. b) Nösel, P.; Lauterbach, T.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 8634. Para una migración estequiométrica, ver ref 144a.



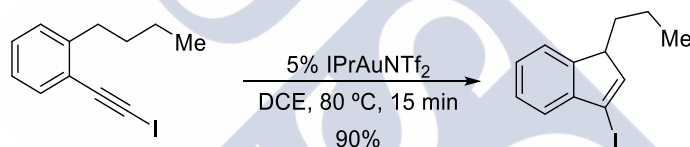
Esquema 113. Migración de yodo catalizada por W

En 2005, Liu describió la ciclación quimioselectiva de yodoalquino-epóxidos catalizada por rutenio para dar 1-yodo-2-naftoles (Esquema 114).^{114d}



Esquema 114. Migración de yodo catalizada por Ru

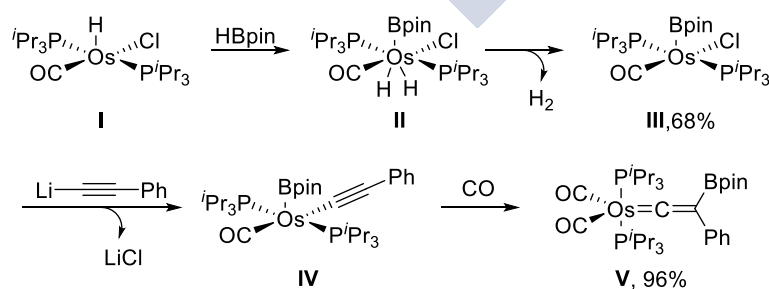
En 2005, J. M. González describió la activación C-H intramolecular catalizada por un complejo catiónico de Au a través de la formación de yodovinilidenos como intermedios (Esquema 115).¹⁴⁷



Esquema 115. Migración de yodo catalizada por Au

10.1.3 Migración de boro

La conversión selectiva de enlaces C-H a enlaces C-B ha adquirido una gran atención debido a la versatilidad que presentan los compuestos borilados. El primer β -borilvinilideno estequiométrico fue aislado por el grupo de Esteruelas al adicionar HBpin sobre complejos de tipo H-[Os]^{II}-Cl (Esquema 116).^{148b}

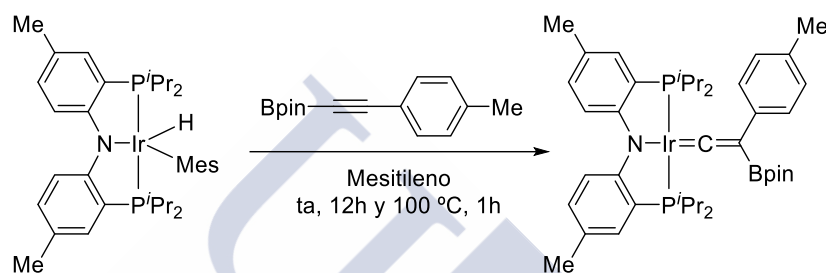
Esquema 116. Formación de β -borilvinilidenos de Os

¹⁴⁷ Morán-Poladura, P.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 3052.

¹⁴⁸ Buil, M. L.; Esteruelas, M. A.; Garcés, K.; Oñate, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2250. b) Esteruelas, M. A.; López, A. M.; Mora, M.; Oñate, E. *Organometallics* **2012**, 31, 2965.

Inicialmente tiene lugar una adición oxidante del H-Bpin sobre la especie de Os **I** con la consecuente deshidrogenación del dihidruro **II** para generar la especie **III**. El tratamiento con el fenilacetiluro de litio dio lugar al boronato pentacoordinado de osmio **IV**. Finalmente, el tratamiento de **IV** bajo atmósfera de CO dio lugar al complejo β -borilvinilideno β,β -disustituido de Os (**V**) con migración del Bpin desde el centro metálico al C_β del grupo alquinilo (Esquema 116).

El primero en observar propiamente la migración de boro presente en un alquino interno fue Ozerov, que describió la borilación deshidrogenante de alquinos no terminales usando complejos de Ir^{III} tipo pincer en cantidades estequiométricas (Esquema 117).¹⁴⁹



Esquema 117. Formación del primer β -borilvinilideno de Ir por migración de Bpin

Hasta el momento no se han descrito migraciones catalíticas de alquiniaboronatos por lo que resulta un atractivo objetivo para explorar.

10.1.4 Migración de carbono

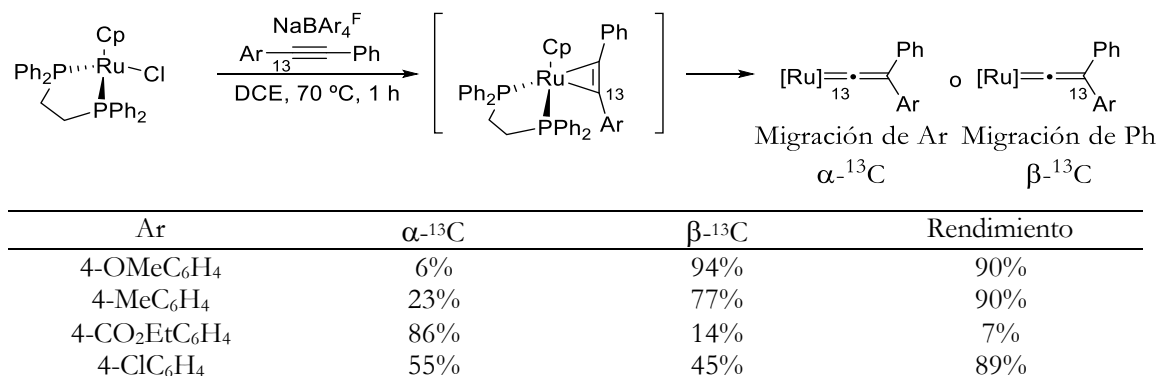
Ishii y colaboradores han demostrado que, bajo las condiciones apropiadas de reacción, es posible formar y aislar vinilidenos β,β -disustituidos a partir de alquinos internos no funcionalizados con grupos arilo y alquilo.¹⁵⁰ El sistema formado por el complejo CpRuCl(dppe) y NaBAR₄^F, así como el análogo CpFeCl(dppe),^{150b,f} mostró una elevada eficacia en la formación de los vinilidenos metálicos.

Recientemente han observado experimentalmente que el carácter migratorio del grupo arilo se incrementa según la secuencia CO₂Et>Cl>H>Me>OMe; es decir, grupos electroatrayentes migran preferiblemente antes que el grupo fenilo, mientras que el fenilo,

¹⁴⁹ Lee, C.-I.; DeMott, J. C.; Pell, C. J.; Christopher, A.; Zhou, J.; Bhuvanesh, N.; Ozerov, O. V. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 6572.

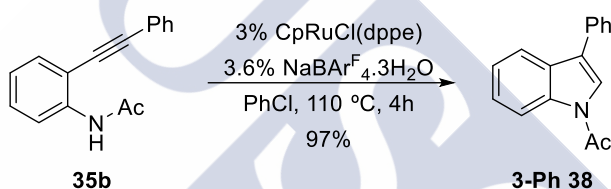
¹⁵⁰ a) Ikeda, Y.; Yamaguchi, T.; Kanao, K.; Kimura, K.; Kamimura, S.; Mutoh, Y.; Tanabe, Y.; Ishii, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16856. b) Mutoh, Y.; Ikeda, Y.; Kimura, Y.; Ishii, Y. *Chem. Lett.* **2009**, 534. c) Mutoh, Y.; Imai, K.; Kimura, Y.; Ikeda, Y.; Ishii, Y. *Organometallics* **2011**, 30, 204. d) Mutoh, Y.; Kimura, Y.; Ikeda, Y.; Tsuchida, N.; Takano, K.; Ishii, Y. *Organometallics* **2012**, 31, 5150. e) Otsuka, M.; Tsuchida, N.; Ikeda, Y.; Kimura, Y.; Mutoh, Y.; Ishii, Y.; Takano, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 17746. f) Otsuka, M.; Tsuchida, N.; Ikeda, Y.; Lambert, N.; Nakamura, R.; Mutoh, Y.; Ishii, Y.; Takano, K. *Organometallics* **2015**, 34, 3934.

migra antes que arilos con grupos electrodonadores (Esquema 118).^{150e,f} Probablemente se debe a una estabilización de la carga positiva en el carbono aceptor del vinilideno.



Esquema 118. Formación del vinilideno de rutenio con migración de arilo

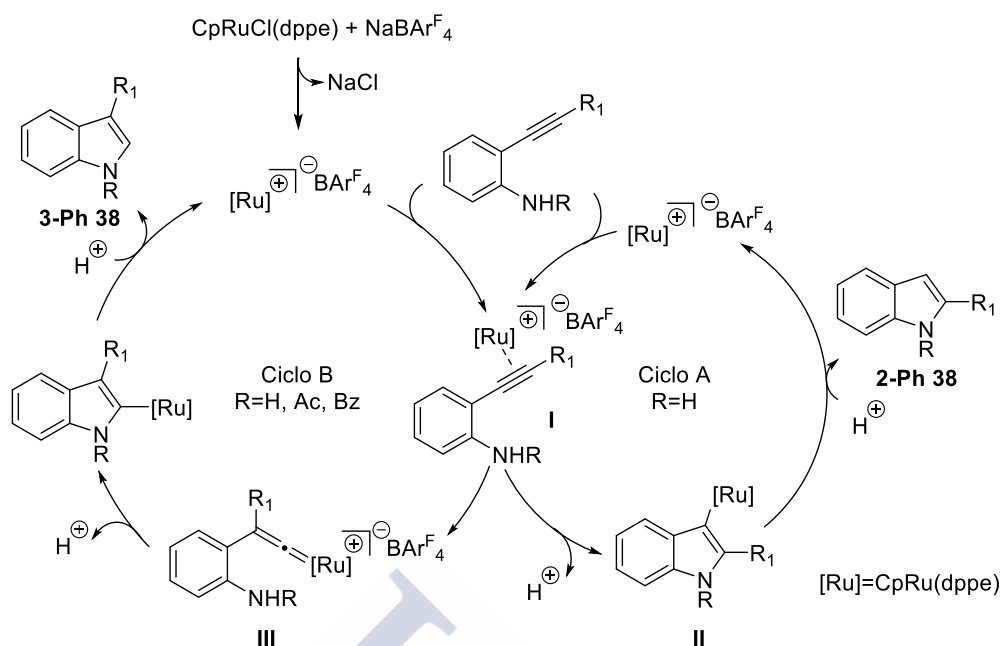
Esta interesante reactividad ha sido llevada a cabo en condiciones catalíticas por el grupo de Saito (Esquema 119).¹⁵¹ Se trata del primer ejemplo de un proceso catalítico, que transcurre a través de un β -arilvinilideno de rutenio, basado en una migración 1,2-de carbono.



Esquema 119. Cicloisomerización de la alquinilánilida **35b** al indol **3-Ph 38** por migración 1,2 de carbono catalizada por Ru

Estudios computacionales llevados a cabo por el grupo de Zhang^{151c} son consistentes con la propuesta mecanística de Saito (Esquema 120). La reacción puede generar dos productos indólicos isoméricos **2-Ph 38** y **3-Ph 38** con sustituyentes en las posiciones 2 y 3. El indol **2-Ph 38** (Ciclo A) deriva de la reacción de ciclación 5-*endo* del grupo amino con el alquino en **I** para formar la especie intermedia de alquenilrutenio (**II**) que, tras protonólisis conduce al indol **2-Ph 38**. Por otro lado, la migración 1,2-de carbono en **I** daría lugar a la especie vinilidénica **III**. El ataque nucleofílico de la anilina al carbono vinilidénico seguido de protonólisis daría lugar al indol **3-Ph 38**.

¹⁵¹ a) Liao, Z.-Y.; Liao, P.-Y.; Chien, T.-C. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 14404. b) Watanabe, T.; Mutoh, Y.; Saito, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 7749. c) Zhang, X.; Li, S.; Wei, X.; Lei, Y. *J. Mol. Model.* **2018**, 24, 162. d) Watanabe, X.; Abe, H.; Mutoh, Y.; Saito, S. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 11545.



Esquema 120. Mecanismo propuesto para la cicloisomerización de 2-alkinilanilidas catalizada por Ru

Las energías libres calculadas muestran que la energía libre de activación es mucho mayor para el indol **2-Ph 38** (muy importante el grupo protector amida para atenuar la nucleofilia) que para el indol **3-Ph 38**, lo que concuerda con el resultado experimental.

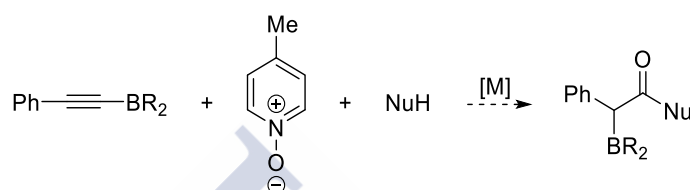
11. DISCUSIÓN DE RESULTADOS



11.1 Intento de atrapado nucleófilo de vinilidenos metálicos formados a partir de alquinos internos

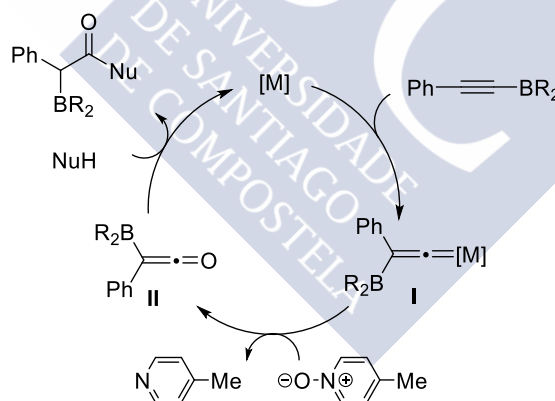
11.1.1 Migración de boro

La migración catalítica de alquínilboronatos con formación de especies β -borilvinilidénicas y su atrapado con nucleófilos es un objetivo muy atractivo. Si además fuese posible la oxidación del vinilideno podríamos acceder a compuestos α -boril activados (Esquema 121).



Esquema 121. Esquema general para la amidación oxidante con migración de boro catalizada por metales

En el Esquema 122 se muestra un ciclo catalítico con una posible combinación secuencial del alquínilboronato, oxidante y nucleófilo para generar amidas o ésteres, con un grupo borilo en la posición α . Tanto la formación del vinilideno con migración de boro¹⁴⁸,¹⁴⁹ como la oxidación del vinilideno a cetenas con oxidantes son procesos conocidos.

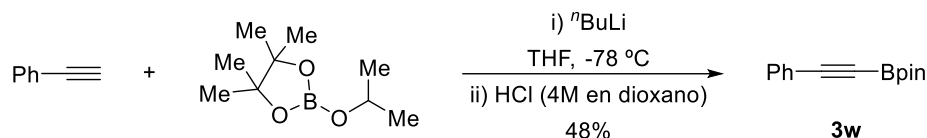


Esquema 122. Ciclo catalítico propuesto para la adición nucleófila oxidante con migración de boro

Los estudios de migración se realizaron sobre el 4,4,5,5-tetrametil-2-(feniletinil)-1,3,2-dioxaborolano **3w** (Tabla 45) y sobre el trifluoro(feniletinil)borato potásico **3x** (Tabla 46).

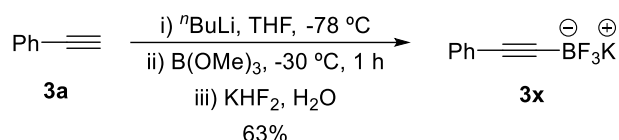
11.1.1.1 Síntesis del boronato **3w** y del borato **3x**

El alquínilboronato **3w** se sintetizó según se indica en el Esquema 123, por reacción entre el fenilacetiluro de litio y el dioxoborolano.



Esquema 123. Síntesis del alquíniboronato **3w**

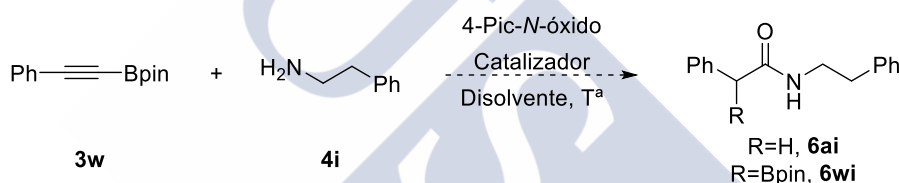
El alquíniborato **3x** se sintetizó por reacción entre al fenilacetiluro de litio y el trimetilborato y posterior tratamiento con KHF_2 (Esquema 124).



Esquema 124. Síntesis del alquíniborato **3x**

11.1.1.2 Intentos de migración en **3w** y **3x**

Tabla 45. Estudio de reactividad del 4,4,5,5-tetrametil-2-(feniletinil)-1,3,2-dioxaborolano **3w** en condiciones de amidación oxidante catalizada por metales.^a



Entrada	Catalizador	Disolvente	T ^a	Amida 6 ^e
1	$\text{CpRuCl(PPh}_3)_2$	DCE	100 °C	6ai , 50%
2	$\text{CpRuCl(PPh}_3)_2$	DCE	60 °C	SP
3 ^b	$\text{CpRuCl(dppe)/NaBAr}_4^{\text{F}}$	PhCl	110 °C	6ai Trazas
4 ^c	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$, BINAP	DCM	ta	SP
5	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$, BINAP	DCE	100 °C	6ai Trazas
6 ^d	$\text{CpRuCl(PPh}_3)_2$	DCE	100 °C	SP

^a Condiciones de reacción: 0.25 mmol de **3w**, 2 eq de **4i**, 2 eq 4-Pic-N-óxido, 5 mol% $\text{CpRuCl(PPh}_3)_2$, en 3 mL de disolvente durante 24 horas en tubo sellado bajo atmósfera de argón. ^b 3 mol% de CpRuCl(dppe) y 3.3 mol% de $\text{NaBAr}_4^{\text{F}}$. ^c 4 mol% de $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ y 4 mol% de BINAP. ^d Sin 4-Pic-N-óxido. ^e Rendimientos aislados.

El calentamiento a 100 °C de una disolución de **3w**, la fenetilamina **4i**, el N-óxido de la 4-picolina y el catalizador durante 24 horas dio lugar a la amida reducida **6ai** con pérdida del grupo borilo (Tabla 45, entrada 1). Al bajar la temperatura a 60 °C no se observó evolución de la sustancia de partida (Tabla 45, entrada 2). Al emplear las condiciones descritas por Saito para la migración de carbono,^{151b} se observaron trazas de la amida reducida **6ai** (Tabla 45, entrada 3). Cuando se emplearon las condiciones de Tanaka para la migración de silicio,¹¹⁷ se recuperó inalterada la sustancia de partida tras 24 h a temperatura ambiente (Tabla 45, entrada 4), mientras que a 100 °C en DCE se observan de nuevo trazas de la amida **6ai** (Tabla 45, entrada 5). Por último, llevamos cabo una prueba sin nucleófilo y sin oxidante para analizar la estabilidad del alquino **3w** en presencia del catalizador a 100 °C. Tras 24 horas bajo agitación a esa temperatura no se observó ninguna alteración de **3w** por lo que el sustituyente Bpin no se pierde en el proceso de calentamiento (Tabla 45, entrada 6).

Resultados similares fueron obtenidos empleando otros nucleófilos como el fenetilalcohol **44** o aminas secundarias como la *N*-metilfenetilamina **4a**.

En base a estos resultados todo parece indicar que el alquínilboronato se desborila por reacción con el oxidante para dar el alquino terminal que, a continuación, experimenta la amidación oxidante. El objetivo principal era mantener el sustituyente borilado en el producto final. Por esta razón, cambiamos el sustrato de partida por la sal potásica del trifluoro(feniletinil)borato **3x**, una especie de boro más robusta para analizar su comportamiento (Tabla 46).

Tabla 46. Estudio de la reactividad del trifluoro(feniletinil)borato potásico **3x** en condiciones de amidación oxidante catalizada por metales.^a

Entrada	Catalizador	Amida 6 ^e
1	CpRuCl(PPh ₃) ₂	6ai 61%
2 ^b	CpRuCl(PPh ₃) ₂	MC
3 ^c	CpRuCl(dppe)/NaBAR ₄ ^F	6ai Trazas
4 ^d	[Rh(cod) ₂]BF ₄ , BINAP	6ai Trazas

^a Condiciones de reacción: 0.25 mmol de **3x**, 2 eq de **4i**, 2 eq 4-Pic-*N*-óxido, 5 mol% CpRuCl(PPh₃)₂ en 3 mL de DCE durante 24 horas a 100 °C en tubo sellado bajo atmósfera de argón. ^b Acetona como disolvente a 75 °C. ^c 3 mol% de CpRuCl(dppe) y 3.3 mol% de NaBAR₄^F. ^d 4 mol% de [Rh(cod)₂]BF₄ y 4 mol% de BINAP. ^e Rendimientos aislados.

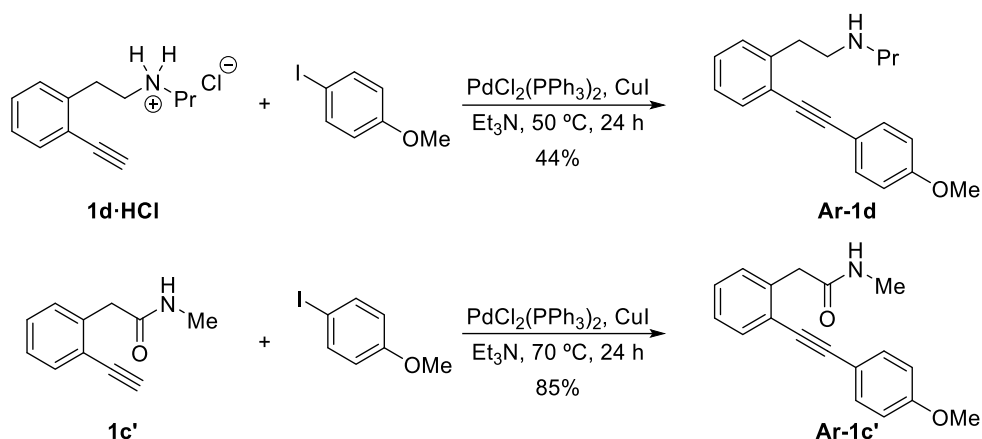
Desafortunadamente, el comportamiento del borato **3x** resultó similar al sustrato borilado **3w**. Por problemas de solubilidad se hizo una prueba en acetona (Tabla 46, entrada 2), teniendo como resultado una mezcla compleja de reacción que no se analizó.

11.1.2 Migración de carbono

Inspirados en los trabajos de Saito,^{151b, c} otro objetivo que se analizó es el de la migración catalítica de arilos en vinílenos β,β-disustituídos derivados de (*o*-alquínil)fenetilamin(d)as **Ar-1d** y **Ar-1c'**. El proceso tanto en ausencia como presencia de oxidante podría dar lugar a 1-fenil-3-benzazepinas o 1-fenil-3-benzazepin-2-onas, respectivamente, compuestos con un alto interés farmacológico.³³

11.1.2.1 Síntesis de los precursores 10u-w

La preparación de las (*o*-alquínil)fenetilamin(d)as ariladas **Ar-1d** y **Ar-1c'** se realizó mediante acoplamientos cruzados de Sonogashira sobre **1d·HCl** y **1c'** con *p*-metoxiyodobenceno catalizados por Pd (Esquema 125). Se obtuvieron moderados/buenos rendimientos de los productos de reacción.



Esquema 125. Síntesis de la alquinilamina **Ar-1d** y de la alquinilamida **Ar-1c'**

11.1.2.2 Intentos de migración en **Ar-1d** y **Ar-1c'**

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 47:

Tabla 47. Intento de cicloisomerización (oxidante) de la (*o*-alquinil)fenetilamina **Ar-1d** catalizada por rutenio.^a

Entrada	Aditivos	Producto ^c
1	-	SP
2 ^b	4-Pic-N-óxido	SP

^a Condiciones de reacción: 0.2 mmol de **Ar-1d**, 3 mol% de CpRuCl(dppe), 3.6 mol% de NaBAR₄F en 4 mL de PhCl a 110 °C durante 24 horas en tubo sellado bajo atmósfera de argón. ^b Se usaron 1.1 eq de 4-Pic-N-óxido. ^c Determinado por ¹H RMN.

Desafortunadamente, tanto la reacción de **Ar-1d** en las condiciones de Saito (Tabla 47, entrada 1) como en presencia de un oxidante externo (Tabla 47, entrada 2) no dio lugar a ningún producto de reacción permaneciendo el sustrato inalterado en ambos casos. Con el empleo de sales de amonio tampoco se observó evolución de la sustancia de partida.

Según los resultados de Saito los únicos sustratos que resultan eficaces son las acetanilidas, probablemente debido a su menor nucleofilia o bien por establecer algún tipo de coordinación con el metal que favorezca la migración 1,2 de carbono. Por ello se preparó la amida interna **Ar-1c'** para someterla a las condiciones de reacción Tabla 48.

Tabla 48. Intento de cicloisomerización (oxidante) de la fenilacetamida **Ar-1c'** catalizada por rutenio.^a

Entrada	Aditivos	Producto ^c
1	-	SP
2 ^b	4-Pic-N-óxido	SP

^a Condiciones de reacción: 0.2 mmol de **Ar-1c'**, 3 mol% de CpRuCl(dppe), 3.6 mol% de NaBAR₄F en 4 mL de PhCl a 110 °C durante 24 horas en tubo sellado bajo atmósfera de argón. ^b Se usaron 1.1 eq de 4-Pic-N-óxido. ^c Determinado por ¹H RMN.

Desafortunadamente, tampoco se observó evolución de la sustancia de partida en los dos casos (Tabla 48, entradas 1 y 2).

A continuación, quisimos evaluar el efecto del oxidante en el curso de la reacción de migración de arilo. Para ello se prepararon las (*o*-etnil)anilidas **35b,c** utilizadas por Saito, que se sometieron a las condiciones de reacción en ausencia y presencia de oxidante (Tabla 49).

Tabla 49. Cicloisomerizaciones de **35b,c** catalizadas por rutenio.^a

Entrada	Aditivos	R	Indol ^c
1	-	fenilo	3-Ph 38 74% ^d
2	4-Pic-N-óxido	fenilo	SP
3	4-Pic-N-óxido	<i>p</i> -anisol	SP

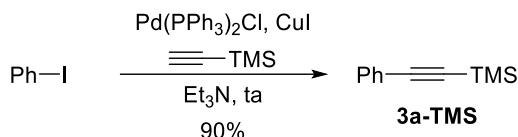
^a Condiciones de reacción: 0.2 mmol de **35**, 3 mol% de CpRuCl(dppe), 3.6 mol% de NaBAR₄F, 1.1 eq de 4-Pic-N-óxido en 4 mL de PhCl a 110 °C durante 24 horas en tubo sellado bajo argón. ^b Se emplearon 1.2 eq de 4-Pic-N-óxido. ^c Determinado por ¹H RMN. ^d Rendimiento aislado.

Cuando se calentó **35b** en las condiciones empleadas por Saito se obtuvo un 74% del 3-fenilindol **3-Ph 38** (Tabla 49, entrada 1). Para nuestra sorpresa, al emplear las condiciones de Saito en presencia del *N*-óxido de la 4-picolina apenas se observa evolución de la sustancia de partida tras el calentamiento a 110 °C durante 24 horas (Tabla 49, entrada 2). Se repitió el mismo resultado con la acetanilida **35c** (Tabla 49, entrada 3). La inhibición de la reacción pudiera ser debida a la coordinación del *N*-óxido (o de la picolina) a la especie catiónica de Ru^{II} inicial impidiendo la coordinación del alquino interno.

11.1.3 Migración de silicio y yodo

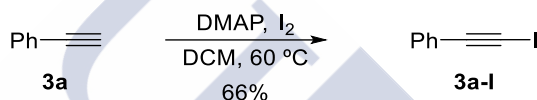
11.1.3.1 Síntesis de los precursores 3a-TMS y 3a-I

El derivado sililado **3a-TMS** se preparó con un excelente rendimiento mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira del yodobenceno con el trimetilsililacetileno (Esquema 126).



Esquema 126. Preparación del derivado sililado **3a-TMS**

El derivado yodado **3a-I** se preparó con un buen rendimiento por yodación del fenilacetileno **3a** con yodo en presencia de base (Esquema 127).



Esquema 127. Preparación del derivado yodado **3a-I**

11.1.3.2 Intentos de migración en 3a-TMS y 3a-I

A continuación, se realizaron unas pruebas preliminares sobre la migración de silicio y de yodo en alquinos internos catalizada por metales en presencia del *N*-óxido como oxidante (Tabla 50 y Tabla 51)

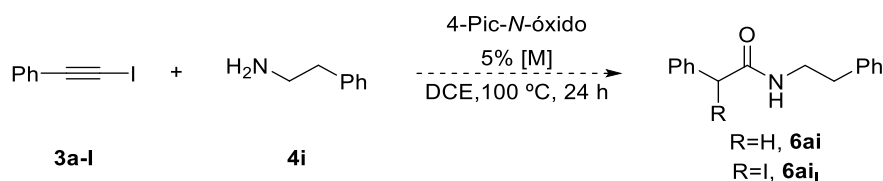
Tabla 50. Estudio de la reactividad de **3a-TMS** catalizada por metales.^a



Entrada	Catalizador	Amida 6
1 ^b	CpRuCl(PPh ₃) ₂	SP
2 ^c	CpRuCl(dppe)/NaBAr ₄ ^F	SP
3 ^d	[Rh(cod) ₂]BF ₄ /BINAP	SP
4 ^e	[RuCl ₂ (<i>p</i> -cym)] ₂ , PCy ₃ .BF ₄ , K ₂ CO ₃	SP

^a Condiciones de reacción: 0.25 mmol de **3a-TMS**, 2 eq de **4i**, 2 eq de 4-Pic-N-óxido, en 3 mL de DCE durante 24 horas en tubo sellado bajo atmósfera de argón. ^b 5 mol% de CpRuCl(PPh₃)₂ ^c 3 mol% de CpRuCl(dppe) y 3.3 mol% de NaBAr₄^F. ^d 4 mol% de [Rh(cod)₂]BF₄ y 4 mol% de BINAP. ^e 5 mol% de [RuCl₂(*p*-cym)]₂, 20 mol% de PCy₃.BF₄, 20 mol% de K₂CO₃.

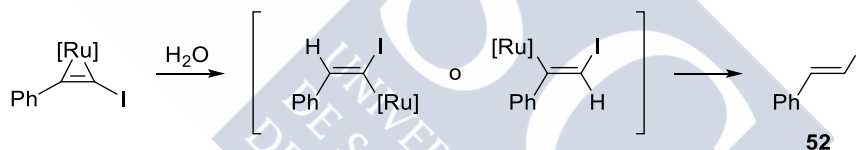
En todas las condiciones empleadas se obtuvo el mismo resultado quedando patente que el grupo trimetilsililo resulta ser más robusto que el boro, al recuperarse la sustancia de partida inalterada.

Tabla 51. Estudio de la reactividad del (yodoetil)bencono **3a-I** catalizada por metales.^a


Entrada	Catalizador	Amida 6
1 ^b	CpRuCl(PPh ₃) ₂	SP
2 ^c	CpRuCl(dppe)/NaBAR ₄ ^F	Ph-CH=CH-I 25%, 52
3 ^d	[Rh(cod) ₂]BF ₄ , BINAP	SP
4 ^e	[RuCl ₂ (<i>p</i> -cym)] ₂ , PCy ₃ .BF ₄ , K ₂ CO ₃	SP

^a Condiciones de reacción: 0.25 mmol de **3a-I**, 2 eq de **4i**, 2 eq 4-Pic-N-óxido en 3 mL de DCE durante 24 horas en tubo sellado bajo atmósfera de argón. ^b 5 mol% CpRuCl(PPh₃)₂, ^c 3 mol% de CpRuCl(dppe) y 3.3 mol% de NaBAR₄^F. ^d 4 mol% de [Rh(cod)₂]BF₄ y 4 mol% de BINAP. ^e 5 mol% [RuCl₂(*p*-cym)]₂, 20 mol% PCy₃.BF₄, 20 mol% K₂CO₃.

También se recuperó inalterado el (yodoetil)bencono **3a-I** en la mayoría de las condiciones utilizadas. Cuando se empleó el CpRuCl(dppe) se pudo aislar el *E*-(2-(yodovinil)bencono **52** con un 25% de rendimiento (Tabla 51, entrada 2). La aparición de este producto podría derivar de una doble protonación de un complejo rutenaciclopropeno intermedio previo a la migración de yodo (Esquema 128).


Esquema 128. Formación del yodovinilbencono **52**

En conclusión, se necesita un estudio más profundo de las migraciones con alquinos no terminales para poder establecer resultados definitivos.



12. EXPERIMENTAL





12.1 Métodos generales

Las reacciones sensibles a la humedad se realizaron bajo atmósfera inerte utilizando argón.

Los disolventes utilizados se adquirieron directamente secos (sobre tamices moleculares; $\geq 99.7\%$ CG para THF, Et₂O, DCM, Tolueno, CH₃CN y DMF) o bien se obtuvieron secos por destilación sobre un agente desecante adecuado inmediatamente antes de su uso en atmósfera de argón.¹⁵² El agente desecante utilizado fue el CaH₂ para Et₃N, piridina e iPr₂NH. Los reactivos empleados fueron adquiridos en Acros Organics Ltd., Aldrich Chemical Co. Ltd., Alfa Aesar, Strem Chemicals o TCI Europe N. V. y fueron utilizados sin purificación previa.

La abreviatura ta se refiere a una temperatura aproximada de 23 °C. Las mezclas de reacción se agitaron empleando barritas magnéticas recubiertas de Teflón. Para reacciones a altas temperaturas se emplearon baños de silicona o recipientes de aluminio. Para reacciones a baja temperatura se emplearon baños de hielo (0 °C), hielo/NaCl (-15 °C) y hielo seco/acetona (-78 °C).

El material de vidrio empleado en las reacciones fue secado en estufa y posteriormente a vacío y a altas temperaturas, seguido de enfriamiento bajo atmósfera de argón.

La adición de disoluciones se llevó a cabo a través de jeringas o cánulas. Las jeringas usadas son de plástico Injekt Brown y vidrio Hamilton con agujas hipodérmicas Injekt Brown y Hamilton.

Para las cromatografías en capa fina se emplearon placas de aluminio con gel de sílice 60 F₂₅₄ Merck. Como reveladores se usaron lámparas de luz UV (254 nm); permanganato potásico (3 g de KMnO₄, 20 g de K₂CO₃, 5 mL de NaOH al 5% en 300 mL de agua); *p*-anisaldehído (1 mL de *p*-anisaldehído, 1 mL de H₂SO₄ en 18 mL de EtOH), seguido de calentamiento. Para las cromatografías en columna a presión se empleó gel de sílice 60 (230-400 mesh ATSM) Merck o bien óxido de aluminio Camag Brockmann I (Fisher Chemical, 100-250 mesh) con el eluyente indicado para cada compuesto.¹⁵³

Para el seguimiento de las reacciones también se utilizó un equipo Agilent de cromatografía de gases HP-6890N acoplado a un detector de masas HP-5973N, empleando

¹⁵² Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals* 3^a Ed., Pergamon Press: Oxford, **1988**.

¹⁵³ W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

las columnas DB-35MS y HP-5MS para el CG y una fuente de ionización química para el EM.

Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros VARIAN Mercury-300 (300.13 MHz para ^1H y 75.5 MHz para ^{13}C), VARIAN Inova-400 (399.97 MHz para ^1H y 100.6 MHz para ^{13}C), VARIAN Innova-500 o BRUKER DRX-500 (500.13 MHz para ^1H y 125.8 MHz para ^{13}C) para los que se empleó CDCl_3 si no se dan más indicaciones. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en unidades de ppm a campo bajo con respecto al tetrametilsilano. Las constantes de acoplamiento J se expresan en Hz y las multiplicidades están reportadas como se indica a continuación: s = singulete, sa = singulete ancho, d = doblete, t = triplete, c = cuádruplete, q = quintuplete, sx = sextuplete, m = multiplete o como una combinación de ellos. Fueron analizados empleando el software de procesamiento de datos de RMN, MestreNova[®].

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi.

El catalizador empleado en la reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ fue sintetizado según el procedimiento descrito en la bibliografía.¹⁵⁴

Los catalizadores no comerciales de rutenio y osmio empleados en las reacciones de cicloisomerización fueron proporcionados por el grupo del Prof. Miguel Ángel Esteruelas, ISQCH, Universidad de Zaragoza, con el que nuestro grupo de investigación mantiene una colaboración estable en la Red ORFEO-CINQA.

El catalizador de rutenio, $\text{CpRuCl}(\text{dppe})$, empleado en las amidaciones oxidantes de alquinos y en los intentos de migración de alquinos no terminales, fue sintetizado según el procedimiento descrito en la bibliografía.¹⁵⁵

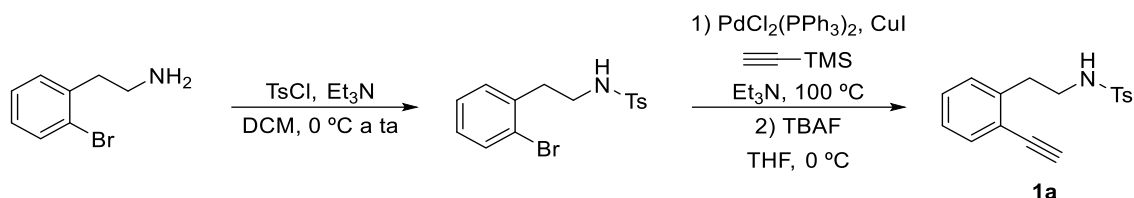
¹⁵⁴ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 130.

¹⁵⁵ Yuichiro, M.; Yousuke, I.; Yusuke, K.; Youichi, I. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 534.

I Cicloisomerización de (*o*-alquínil)fenetilaminas vía vinilidenos metálicos

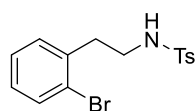
12.2 Síntesis de las sustancias de partida

12.2.1 Síntesis de *N*-(2-etinilfenetil)-4-metilbencenosulfonamida **1a**



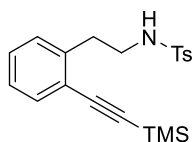
Esquema 129. Síntesis de la sulfonamida **1a**

➤ Síntesis de la *N*-(2-bromofenetil)-4-metilbenceno sulfonamida



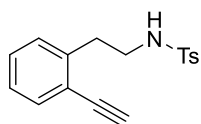
En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón se preparó una disolución de la bromofenetilamina comercial (0.36 mL, 2.50 mmol) en DCM (5 mL) y se llevó a 0 °C. A continuación, se añadieron el TsCl (0.50 g, 2.60 mmol, 1.04 eq) y la Et₃N (1 mL, 7.2 mmol, 2.8 eq). La mezcla resultante se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Una vez finalizada (ccf AcOEt/Hex 2:8), se añadió H₂O (5 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 2:8 como eluyente para dar la sulfonamida (0.86 g, 98%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.78 – 7.75 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 5.15 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.24 – 3.19 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 0.26 (s, 9H).

➤ Síntesis de la 4-metil-*N*-(2-trimetilsilil)etinil)fenetilbencenosulfonamida



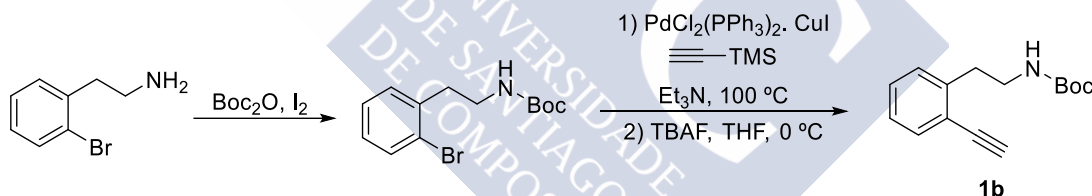
El procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira se siguió empleando la sulfonamida (0.86 g, 2.44 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.034 g, 0.049 mmol, 0.02 eq), CuI (0.005 g, 0.024 mmol, 0.01 eq), trimetilsililacetileno (0.41 mL, 2.93 mmol, 1.2 eq) y Et₃N (40 mL). Una vez finalizada y elaborada, el residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 2:8 como eluyente para dar el producto (0.62 g, 69%) como un aceite marrón. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.78 - 7.75 (m, 2H), 7.46 – 7.44 (m, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 2H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 5.15 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.24-3.19 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 0.26 (s, 9H).

➤ Síntesis de la *N*-(2-etinilfenetil)-4-metilbencenosulfonamida **1a**¹⁵⁶



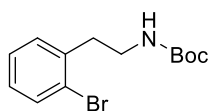
En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de la sulfonamida (0.61 g, 1.64 mmol) en THF (5.5 mL). La mezcla se llevó a 0 °C y se adicionó TBAF (1M en THF) (2 mL, 1.97 mmol, 1.2 eq) manteniendo esa temperatura durante 1 hora. Una vez finalizada, se añadió disolución saturada de NH₄Cl (5 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 3:7 como eluyente, para obtener **1a** (0.32, 65%) como un aceite marrón. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.66 (d, *J* = 8.2, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 3H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6, 1H), 4.48 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.25 (c, *J* = 7.0, 2H), 3.19 (s, 1H), 2.94 (t, *J* = 7.0, 2H), 2.39 (s, 3H). **¹³C RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 143.3 (C), 140.3 (C), 136.9 (C), 133.1 (CH), 129.6 (2 x CH), 129.4 (CH), 129.1 (CH), 127.0 (2 x CH), 126.7 (CH), 121.8 (C), 81.7 (C), 81.4 (CH), 43.2 (CH₂), 34.6 (CH₂), 21.5 (CH₃). **EM (IE)**, *m/z* (%): 300 (*M*⁺+1, 100). **EMAR (IE)** calculada para C₁₇H₁₇NO₂S [*M*⁺]: 299.0980; encontrada: 299.0980.

12.2.2 Síntesis del (2-etinilfenetil)carbamato de *tert*-butilo **1b**



Esquema 130. Síntesis del carbamato **1b**

➤ Síntesis del (2-bromofenetil)carbamato de *tert*-butilo

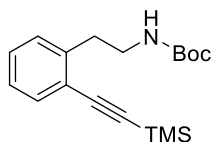


En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón se introdujo I₂ (0.084 g, 0.33 mmol, 0.1 eq), la bromofenetilamina comercial (0.66 g, 3.3 mmol, 1 eq) y el Boc₂O (0.72 g, 3.3 mmol, 1 eq). La mezcla se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente. Una vez finalizada, se añadió éter, una disolución acuosa al 5% de Na₂S₂O₃ (10 mL) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con éter (3 x 10 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice

¹⁵⁶ Aronica, L. A.; Albano, G.; Giannotti, L.; Meucci, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 955.

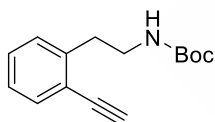
empleando una mezcla AcOEt/Hex 3:7 como eluyente para obtener el carbamato (0.98 g, 99%) como un aceite amarillo. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.59 – 7.47 (m, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 7.14 – 7.04 (m, 1H), 3.39 (c, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.42 (s, 9H).

➤ Síntesis del (2-((trimetilsilil)etnil)fenil)carbamato de *tert*-butilo

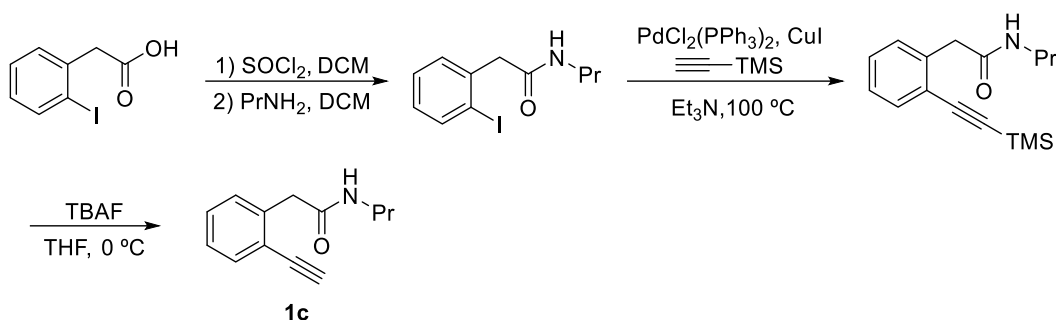
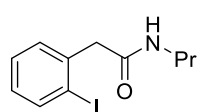


El procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira se siguió empleando el carbamato (0.97 g, 3.24 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.046 g, 0.065 mmol, 0.02 eq), CuI (0.006 g, 0.032 mmol, 0.01 eq), trimetilsililacetileno (0.55 mL, 3.89 mmol, 1.2 eq) y Et_3N (13 mL). Una vez finalizada y elaborada, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:9 como eluyente para dar el producto (0.53 g, 52%) como un aceite marrón. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.48 – 7.45 (m, 1H), 7.26 – 7.11 (m, 3H), 4.61 (sa, 1H), 3.44 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.26 (s, 9H).

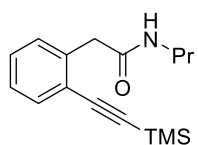
➤ Síntesis del (2-etnilfenil)carbamato de *tert*-butilo **1b**



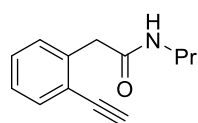
En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del carbamato (0.52 g, 1.64 mmol) en THF (5 mL). La mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó TBAF (1M en THF) (2 mL, 2 mmol, 1.2 eq) manteniendo esa temperatura durante 1 hora. A continuación, se añadió una disolución saturada de NH_4Cl (5 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na_2SO_4 anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:1 como eluyente, para obtener el producto **1b** (0.36 g, 85%) como un sólido anacarado. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.44 (d, $J = 7.7$, 1H), 7.26 – 7.12 (m, 3H), 4.64 (sa, 1H), 3.37 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.23 (s, 1H), 2.95 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.39 (s, 9H). $^{13}\text{C RMN, DEPT}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155.8 (CO), 141.7 (C), 133.1 (CH), 129.5 (CH), 128.9 (CH), 126.3 (CH), 121.9 (C), 82.1 (C), 81.1 (CH), 79.1 (C), 41.0 (CH_2), 34.8 (CH_2), 28.5 (3 x CH_3). **EM (IE)**, m/z (%): 246 ($\text{M}^+ + 1$, 100).

12.2.3 Síntesis de la 2-(2-etinilfenil)-*N*-propilacetamida **1c**Esquema 131. Síntesis de la amida interna **1c**➤ Síntesis de la 2-(2-yodofenil)-*N*-propilacetamida¹⁵⁷

En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del ácido comercial (0.967 g, 3.72 mmol) en DCM (10 mL) sobre la que se adicionó lentamente SOCl_2 (0.5 mL, 6 mmol, 1.8 eq) y finalmente un par de gotas de DMF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente siendo monitorizada por ccf (AcOEt/ Hexano 2:8). Al cabo de dos horas se eliminó el disolvente y el exceso de SOCl_2 a vacío. A continuación, el residuo se disolvió en DCM (18 mL) y se adicionó la propilamina (0.3 mL, 3.72 mmol, 1 eq). La mezcla se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante una hora. Transcurrido ese tiempo se eliminó el disolvente y se obtuvo un crudo con aspecto aceitoso que se utilizó en el siguiente paso de síntesis sin más purificación.

➤ Síntesis de la *N*-propil-2-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetamida

El procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira se siguió empleando el residuo obtenido de la 2-(2-iodofenil)-*N*-propilacetamida, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.267 g, 0.38 mmol, 0.1 eq), CuI (0.07 g, 0.38 mmol, 0.1 eq), trimetilsililacetileno (0.65 mL, 4.58 mmol, 1.2 eq) y Et_3N (25 mL). Una vez finalizada y elaborada, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:1 como eluyente para obtener la *N*-propil-2-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetamida (0.9 g, 80%) como un sólido marrón.

➤ Síntesis de la 2-(2-etinilfenil)-*N*-propilacetamida **1c**

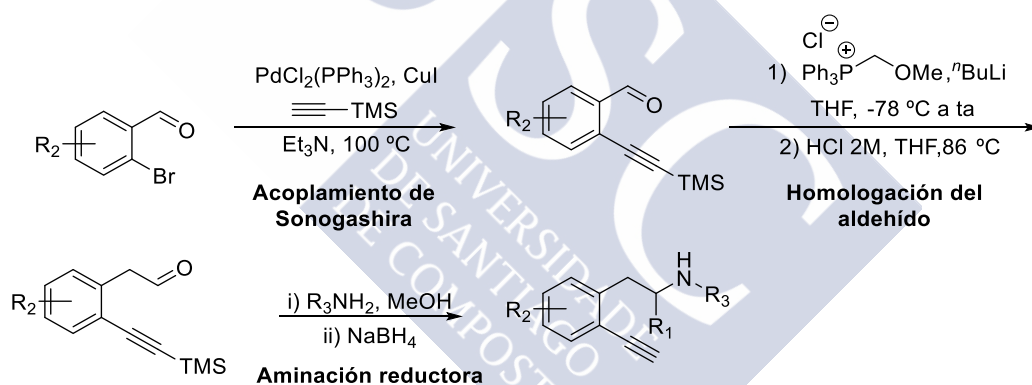
En un matraz seco de fondo redondo, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de *N*-propil-2-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetamida (0.562 g, 3 mmol) en THF (10 mL). La

¹⁵⁷ Wang, S.; Zhang, L.; Ding, X.; Zhou, Y.; Wang, J.; Jiang, H.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4514.

mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó TBAF (1M en THF) (3.6 mL, 3.6 mmol, 1.2 eq). Una vez finalizada, se añadió una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex como eluyente para obtener **1c** (0.44 g, 73%) como un sólido violáceo. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.52 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.35 – 7.32 (m, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 5.6 (sa, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.17 – 3.14 (m, 2H), 1.48 – 1.43 (m, 2H), 0.83 (t, *J* = 7.4, 3H). **¹³C RMN**, **DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.1 (C=O), 137.7 (C), 133.0 (CH), 130.0 (CH), 129.5 (CH), 127.2 (CH), 122 (C), 81.9 (CH), 81.8 (C), 42.5 (CH₂), 41.3 (CH₂), 22.7 (CH₂), 11.2 (CH₃). **EM (IQ)** *m/z* (%): 202 (M⁺+1, 92), 174 (9), 160 (46), 132 (100), 115 (34), 102 (26). **EMAR (IQ)** calculada para C₁₃H₁₆NO [M⁺+1]: 202.1226; encontrada: 202.1225.

12.2.4 Síntesis de las alquinilfenetilaminas **1d**, **1f-h**, **1m**, **1o-p**, **1t-u**, **1w** y **1y**

Procedimientos generales



Esquema 132. Esquema general de síntesis

➤ Reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira

En un matraz de fondo redondo provisto de barra magnética, se adicionó el trimetilsililacetileno (1.2 eq) a una suspensión del haluro de arilo (1 eq), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.02 eq) y CuI (0.01 eq) en Et_3N (0.25 M). La mezcla resultante se calentó a $100\text{ }^\circ\text{C}$ hasta la desaparición de la sustancia de partida. Una vez finalizada, se dejó que alcanzase temperatura ambiente, se filtró sobre gel de sílice, se lavó con AcOEt y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex como eluyente para obtener el correspondiente producto de acoplamiento.

➤ Procedimiento general para la homologación del aldehído

Reacción de Wittig

En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una suspensión de la sal de fosfonio (1.5 eq) en THF (0.5 M). La suspensión se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió cuidadosamente $^t\text{BuLi}$ (2.5 M en hexano, 1.7 eq). La mezcla se dejó que alcanzase temperatura ambiente manteniendo la agitación durante 30 minutos más, y a continuación se añadió el correspondiente compuesto carbonílico en THF (1 M). Una vez finalizada la reacción, la mezcla se lavó con una disolución saturada de NaCl y se extrajo con AcOEt. La combinación de fases orgánicas se secó con Na_2SO_4 anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo fue empleado en el siguiente paso sin más purificación.

Hidrólisis de los viniléteres

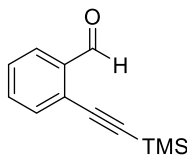
A una disolución del viniléter en THF (0.6 M) se añadió una disolución acuosa de HCl (2M, 2 eq) y la mezcla de reacción se calentó a $86\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante la noche. Una vez finalizada se lavó con una disolución saturada de NaCl y se extrajo con AcOEt. La combinación de fases orgánicas se secó con Na_2SO_4 anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex como eluyente para obtener el correspondiente producto de homologación.

➤ Procedimiento general para la aminación reductora (i)

En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se adicionó la amina primaria (1.5 eq) sobre una disolución del homobenzaldeído en MeOH (0.23 M). La agitación se mantuvo durante 4 horas a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó NaBH_4 (2 eq) y se mantuvo la agitación durante 2 horas más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, el residuo resultante se redisolvió en DCM, se lavó con agua y se volvió extraer con DCM. La combinación de fases orgánicas se secó con Na_2SO_4 anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla DCM/MeOH como eluyente, o bien a través de óxido de aluminio activado empleando AcOEt o una combinación AcOEt/Hex como eluyente, para obtener las correspondientes aminas secundarias.

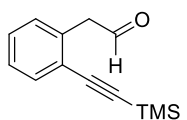
12.2.4.1 Síntesis de la *N*-(2-etinilfenetil)propan-1-amina **1d**

➤ Síntesis del 2-((trimetilsilil)etnil)benzaldehído

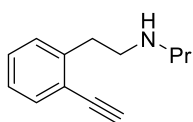


Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira empleando 2-bromobenzaldehído (3 mL, 25.7 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.364 g, 0.514 mmol, 0.02 eq), CuI (0.05 g, 0.26 mmol, 0.01 eq), trimetilsililacetileno (4.2 mL, 30.84 mmol, 1.2 eq) y Et_3N (80 mL). Una vez finalizada y elaborada, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:9 como eluyente para obtener el 2-((trimetilsilil)etnil)benzaldehído (5.09 g, 98%) como un sólido marrón. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.54 (s, 1H), 7.90 – 7.85 (m, 1H), 7.55 – 7.5 (m, 3H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 0.26 (s, 9H).

➤ Síntesis del 2-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetaldehído



Se siguió el procedimiento general para la reacción de Wittig empleando cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (2.59 g, 12.86 mmol, 1.5 eq) en THF (80 mL), $^t\text{BuLi}$ (2.5 M en hexano, 8.7 mL, 21.86 mmol, 1.7), 2-((trimetilsilil)etnil)benzaldehído (2.6 g, 12.9 mmol) en THF (30 mL). Una vez finalizada (ccf, AcOEt/Hex 0.5:9.5, 1h) y elaborada, el residuo se redisolvió en THF (30 mL) y se añadió HCl (2M, 13 mL). Una vez finalizada (ccf AcOEt/Hex 0.5:9.5, 12 horas) y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 0.5:9.5 como eluyente para obtener el 2-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetaldehído (1.74 g, 65%) como un aceite amarillo. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.75 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 3H), 3.85 (d, $J = 2.0$ Hz), 0.25 (s, 9H).

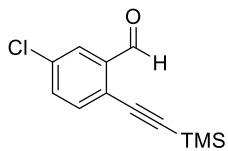
➤ Síntesis de la *N*-(2-etinilfenetil)propan-1-amina **1d**

Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora empleando el 2-(2-etinilfenil)acetaldehído (0.736 g, 3.41 mmol), MeOH (14 mL), propilamina (0.42 mL, 5.11 mmol, 1.5 eq) y NaBH_4 (0.26 g, 6.82 mmol, 2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla DCM/MeOH 9:1 como eluyente para obtener **1d** (0.454, 71%) como un aceite amarillo. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.25 – 7.13 (m, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.06 – 2.83 (m, 4H), 2.61 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$, DEPT (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 143.2 (C), 132.9 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 125.9 (CH), 121.6 (C), 82.4 (C), 80.5 (CH), 56.0 (CH_2), 54.6 (CH_2), 32.2 (CH_2), 20.6 (CH_2), 11.9 (CH_3). **EM**

(ESI), m/z (%): 188 ($M^+ + 1$, 47), 155 (53), 146 (63), 129 (95), 128 (100). **EMAR (ESI, M^+)** calculada para $C_{13}H_{18}N$: 188.1434; encontrada: 188.1431.

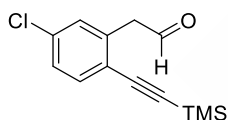
12.2.4.2 Síntesis de la *N*-(5-cloro-2-etinilfenetil)propan-1-amina **1f**

➤ Síntesis del 5-cloro-2-((trimetilsilil)etnil)benzaldehído



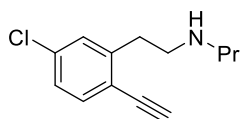
Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira empleando el 2-bromo-5-clorobenzaldehído (2g, 9.18 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.12 g, 0.183 mmol, 0.02 eq), CuI (0.02 g, 0.092 mmol, 0.01 eq), trimetilsililacetileno (1.5 mL, 10.38 mmol, 1.2 eq) y Et_3N (37 mL). Una vez finalizada y elaborada, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 0.5:9.5 como eluyente para obtener el 5-cloro-2-((trimetilsilil)etnil)benzaldehído (1.99 g, 92%) como un aceite amarillo. **1H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10.48 (s, 1H), 7.87 (dd, $J = 1.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.52 – 7.49 (m, 2H), 0.28 (s, 9H).

➤ Síntesis del 2-(5-cloro-2-((trimetilsilil)etnil)fenil) acetaldehído



Se siguió el procedimiento general para la reacción de Wittig empleando el cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (4.3 g, 12.6 mmol, 1.5 eq) en THF (24 mL), $n-BuLi$ (2.5 M en hexano, 5.7 mL, 14.28 mmol, 1.7 eq), 5-cloro-2-((trimetilsilil)etnil)benzaldehído (1.98 g, 8.39 mmol) en THF (17 mL). Una vez finalizada (ccf, AcOEt/Hex 1:9, 1 hora) y elaborada, el residuo se disolvió en THF (14 mL) y se añadió HCl (2M, 8.4 mL). Una vez finalizada (ccf AcOEt/Hex 1:9, 12 horas) y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:9 como eluyente para obtener el 2-(5-cloro-2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetaldehído (0.958 g, 46%) como un aceite amarillo. **1H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.73 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 7.24 – 7.21 (m, 1H), 3.82 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 0.24 (s, 9H).

➤ Síntesis de la *N*-(5-cloro-2-etinilfenetil)propan-1-amina **1f**

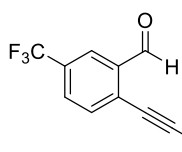


Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora empleando el 2-(5-cloro-2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetaldehído (0.283 g, 1.13 mmol), MeOH (4.5 mL), propilamina (0.14 mL, 1.7 mmol, 1.5 eq) y $NaBH_4$ (0.085 g, 2.26 mmol, 2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de óxido de aluminio empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:1, para obtener **1f** (0.102 g, 41%) como un aceite amarillo. **1H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.99 – 2.82 (m, 4H), 2.62 – 2.54 (m, 2H), 1.48 (sx, $J = 7.4$ Hz, 2H),

0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **^{13}C RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 144.8 (C), 134.9 (C), 134.2 (CH), 129.4 (CH), 126.5 (CH), 120.5 (C), 81.8 (CH), 81.4 (C), 51.8 (CH_2), 50.0 (CH_2), 35.1 (CH_2), 23.3 (CH_2), 11.9 (CH_3). **EM (IE)**, m/z (%): 223 ($\text{M}^+ + 2$, 7), 221 (M^+ , 11), 208 (45), 164 (21), 149 (31), 72 (100). **EMAR (IE, M^+)** calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NCl}$: 221.0971; encontrada: 221.0963.

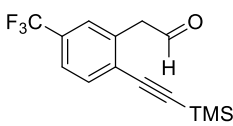
12.2.4.3 Síntesis de la *N*-(2-etinil-5-(trifluorometil)fenetil)propan-1-amina **1g**

➤ Síntesis del 5-(trifluorometil)-2-((trimetilsilil)etinil)benzaldehído



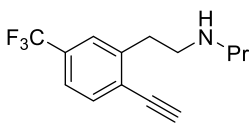
Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira empleando el 2-bromo-5-(trifluorometil)-benzaldehído (2.03 g, 8.02 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.113 g, 0.16 mmol, 0.02 eq), CuI (0.015 g, 0.08 mmol, 0.01 eq), trimetilsililacetileno (1.4 mL, 9.62 mmol, 1.2 eq) y Et_3N (32 mL). Una vez finalizada y elaborada, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:9 como eluyente para obtener el 5-(trifluorometil)-2-((trimetilsilil)etinil)-benzaldehído (1.7 g, 78%) como un sólido marrón. **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.55 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.80 – 7.66 (m, 2H), 0.30 (s, 9H).

➤ Síntesis del 2-(5-(trifluorometil)-2-((trimetilsilil)etinil)fenil)acetaldehído



Se siguió el procedimiento general para la reacción de Wittig empleando cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (3.08 g, 8.98 mmol, 1.5 eq) en THF (17 mL), $^t\text{BuLi}$ (2.5 M en hexano, 4.1 mL, 10.18 mmol, 1.7 eq), 5-cloro-2-((trimetilsilil)etinil)benzaldehído (1.62 g, 5.99 mmol) en THF (12 mL). Una vez finalizada (ccf, AcOEt/Hex 1:9, 30 min) y elaborada, el residuo se disolvió en THF (10 mL) y se añadió HCl (2M, 6 mL). Una vez finalizada (ccf AcOEt/Hex 1:9, 12 horas) y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:9 como eluyente para obtener el 2-(5-(trifluorometil)-2-((trimetilsilil)etinil)fenil)acetaldehído (0.69 g, 41%) como un aceite amarillo. **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.76 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 2H), 3.92 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 0.26 (s, 9H).

➤ Síntesis de la *N*-(2-etinil-5-(trifluorometil)fenetil)propan-1-amina **1g**

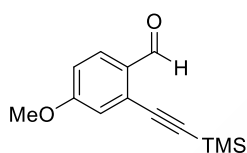


Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora empleando el 2-(5-cloro-2-((trimetilsilil)etinil)fenil)acetaldehído (0.27 g, 0.958 mmol), MeOH (3.8 mL), propilamina (0.12 mL, 1.44 mmol, 1.5 eq) y NaBH_4 (0.73 g, 1.92 mmol, 2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se

purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando AcOEt como eluyente, para obtener **1g** (0.166 g, 68%) como un aceite amarillo. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.05 – 2.84 (m, 4H), 2.59 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.48 (sx, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.18 (sa, 1H), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 143.8 (C), 133.4 (CH), 130.7 (c, *J* = 32.5 Hz, C), 125.9 (c, *J* = 3.4 Hz, CH), 123.9 (c, *J* = 272.3 Hz, CF₃), 123.0 (c, *J* = 3.4 Hz, CH), 122.1 (C), 83.1 (CH), 81.0 (C), 51.7 (CH₂), 50.0 (CH₂), 35.2 (CH₂), 23.3 (CH₂), 11.8 (CH₃). **¹⁹F RMN** (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -63.03. **EM (ESI)**, *m/z* (%): 256 (M⁺+1, 42), 214 (40), 197 (75), 177 (100), 128 (128 (75)). **EMAR (ESI, M⁺+1)** calculada para C₁₄H₁₇F₃N: 256.1308; encontrada: 256.1302.

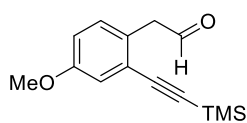
12.2.4.4 Síntesis de la *N*-(2-etinil-4-metoxifenetil)propan-1-amina **1h**

➤ Síntesis del 4-metoxi-2-((trimetilsilil)etinil)benzaldehído

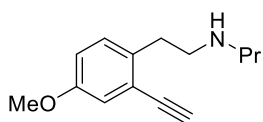


Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira empleando el 2-bromo-4-metoxibenzaldehído (1 g, 4.65 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.065 g, 0.09 mmol, 0.02 eq), CuI (0.009 g, 0.047 mmol, 0.01 eq), trimetilsililacetileno (0.55 g, 5.58 mmol) y Et₃N (19 mL). Una vez finalizada y elaborada, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:9 como eluyente para obtener el 4-metoxi-2-((trimetilsilil)etinil)benzaldehído (0.6 g, 55%) como un sólido anaranjado. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.40 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.7, 2.6, 1H), 3.88 (s, 3H), 0.28 (s, 9H).

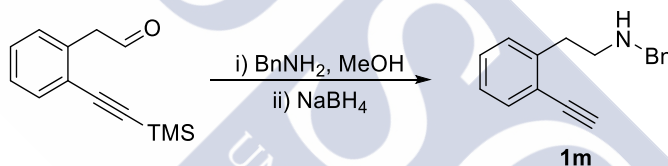
➤ Síntesis del 2-(4-metoxi-2-((trimetilsilil)etinil)fenil)acetaldehído



Se siguió el procedimiento general para la reacción de Wittig empleando cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (1.3 g, 3.86 mmol, 1.5 eq) en THF (8 mL), ^{*n*}BuLi (2.5 M en hexano, 1.8 mL, 4.38 mmol, 1.7 eq), 5-metoxi-2-((trimetilsilil)etinil)benzaldehído (0.6 g, 2.58 mmol) en THF (5 mL). Una vez finalizada (ccf, AcOEt/Hex 0.5:9.5, 30 min) y elaborada, el residuo se disolvió en THF (5 mL) y se añadió HCl (2M, 2.6 mL). Una vez finalizada (ccf AcOEt/Hex 0.5:9.5, 12 horas) y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 0.5:9.5 como eluyente para obtener el 2-(4-metoxi-2-((trimetilsilil)etinil)fenil)acetaldehído (0.3 g, 48%) como un aceite amarillo. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.71 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 0.24 (s, 9H).

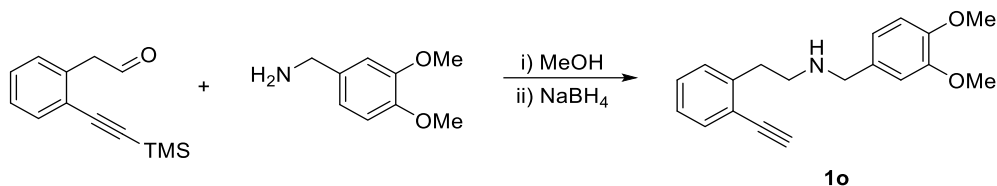
➤ Síntesis de la *N*-(2-etinil-5-metoxifenil)propan-1-amina **1h**

Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora empleando el 2-(5-metoxi-2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetaldehído (0.21 g, 0.854 mmol), MeOH (3.7 mL), propilamina (0.1 mL, 1.3 mmol) y NaBH₄ (0.065 g, 1.71 mmol, 2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de óxido de aluminio empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:1, para obtener **1h** (0.121 g, 65%) como un aceite amarillo. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.23 (s, 1H), 2.97 – 2.82 (m, 4H), 2.63 – 2.57 (m, 2H), 1.57 – 1.42 (sx, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.13 (sa, 1H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 157.7 (C), 135.2 (C), 130.3 (CH), 122.6 (C), 117.5 (CH), 115.8 (CH), 82.3 (C), 80.6 (CH), 55.4 (CH₃), 51.8 (CH₂), 50.6 (CH₂), 34.3 (CH₂), 23.4 (CH₂), 11.9 (CH₃). **EM (IE)**, *m/z* (%): 217 (M⁺, 93), 190 (27), 174 (26), 173 (24), 159 (63), 158 (98), 145 (56), 115 (43), 72 (100). **EMAR (IE, M⁺)** calculada para C₁₄H₁₉NO: 217.1467; encontrada: 217.1475.

12.2.4.5 Síntesis de la *N*-bencil-2-(2-etinilfenil)etan-1-amina **1m**Esquema 133. Síntesis de la alquinilamina **1m**

Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora empleando el 2-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetaldehído (0.560 g, 2.59 mmol), MeOH (10 mL), bencilamina (0.42 mL, 3.89 mmol, 1.5 eq) y NaBH₄ (0.19 g, 5.18 mmol, 2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:1 como eluyente para obtener **1m** (0.37, 61%) como un aceite marrón. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.53 (dt, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 3H), 7.28 (dd, *J* = 8.8, 5.2, Hz, 4H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.11 – 2.95 (m, 4H), 1.64 – 1.43 (sa, 1H). **¹³C RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 142.6 (C), 140.4 (C), 133.0 (CH), 129.1 (CH), 128.8 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 128.0 (CH), 126.8 (CH), 126.1 (CH), 121.8 (C), 82.2 (C), 80.9 (CH), 53.62 (CH₂), 49.6 (CH₂), 35.0 (CH₂). **EM (ESI)**, *m/z* (%): 236 (M⁺+1, 44), 232 (46), 158 (10), 145 (21), 91(100). **EMAR (ESI, M⁺)** calculada para C₁₅H₂₂NO₂: 236.1434; encontrada: 236.1430.

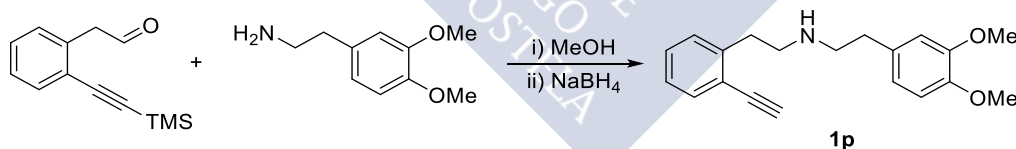
12.2.4.6 Síntesis de la *N*-(3,4-dimetoxibencil)-2-(2-etinilfenil)etan-1-amina **1o**



Esquema 134. Síntesis de la alquinilamina **1o**

Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora empleando el 2-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetaldehído (0.3 g, 1.49 mmol), MeOH (6 mL), 3,4-dimetoxibencilamina (0.34 mL, 2.24 mmol, 1.5 eq) y NaBH₄ (0.11 g, 2.98 mmol, 2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:1 como eluyente, para obtener **1o** (0.21, 48%) como un semisólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.48 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.13 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.86 – 6.76 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.24 (s, 1H), 3.09 – 2.92 (m, 4H), 1.84 (sa, 1H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 148.9 (C), 148.0 (C), 142.5 (C), 133.0 (CH), 132.4 (C), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 126.2 (CH), 121.8 (C), 120.3 (CH), 111.4 (CH), 111.0 (CH), 82.2 (C), 80.9 (CH), 55.9 (CH₃), 55.8 (CH₃), 53.3 (CH₂), 49.3 (CH₂), 34.7 (CH₂). EM (IE), *m/z* (%): 295 (M⁺, 32), 180 (78), 166 (39), 152 (83), 151 (100), 115 (81). EMAR (IE, M⁺) calculada para C₁₉H₂₁NO₂: 295.1572; encontrada: 295.1579.

12.2.4.7 Síntesis de la *N*-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(2-etinilfenil)etan-1-amina **1p**

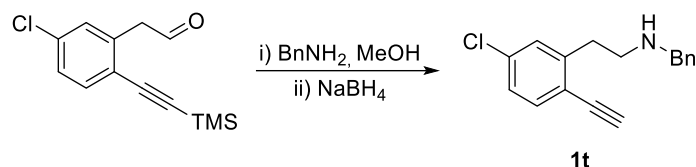


Esquema 135. Síntesis de la alquinilamina **1p**

Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora empleando el 2-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetaldehído (0.3 g, 1.38 mmol), MeOH (6 mL), homoveratrilamina (0.35 mL, 2.07 mmol, 1.5 eq) y NaBH₄ (0.1 g, 2.76 mmol, 2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de óxido de aluminio empleando AcOEt como eluyente para obtener **1p** (0.22, 52%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.47 (d, *J* = 7.9, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.74 – 6.69 (m, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.23 (s, 1H), 2.99 – 2.86 (m, 6H), 2.74 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 148.9 (C), 147.4 (C), 142.64 (C), 133.1 (CH), 132.7 (C), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 126.2 (C),

121.8 (CH), 120.62 (CH), 112.0 (CH), 111.4 (CH), 82.27 (C), 80.9 (CH), 56.0 (CH₃), 55.9 (CH₃), 51.0 (CH₂), 50.1 (CH₂), 35.9 (CH₂), 35.0 (CH₂). **EM (ESI)**, *m/z* (%): 310 (M⁺+1, 12), 279 (2), 166 (16), 165 (100), 158 (11), 150 (21). **EMAR (ESI, M⁺)** calculada para C₂₀H₂₄NO₂: 310.1802; encontrada: 310.1810.

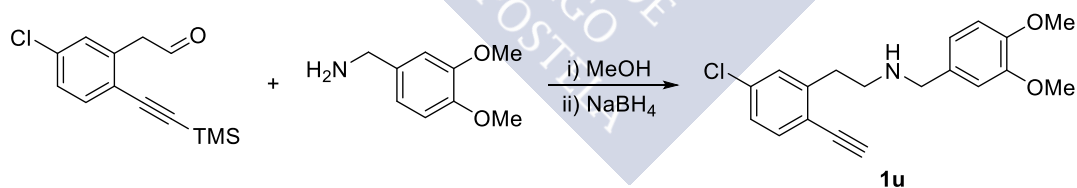
12.2.4.8 Síntesis de la *N*-bencil-2-(5-cloro-2-etinilfenil)etan-1-amina **1t**



Esquema 136. Síntesis de la alquinilamina **1t**

Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora empleando el 2-(5-cloro-2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetaldehído (0.34 g, 1.36 mmol), MeOH (5.4 mL), bencilamina (0.16 mL, 1.5 mmol, 1.1 eq) y NaBH₄ (0.1 g, 2.72 mmol, 2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando AcOEt como eluyente para obtener **1t** (0.21, 48%) como un aceite amarillo. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 4H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.21 (s, 1H), 2.97 – 2.85 (m, 4H), 1.57 (sa, 1H). **¹³C RMN** (101 MHz, CDCl₃-*d*) δ (ppm): 144.7 (C), 140.4 (C), 134.9 (C), 134.2 (CH), 129.4 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 127.1 (CH), 126.6 (CH), 120.5 (C), 81.9 (CH), 81.4 (C), 53.8 (CH₂), 49.3 (CH₂), 35.0 (CH₂).

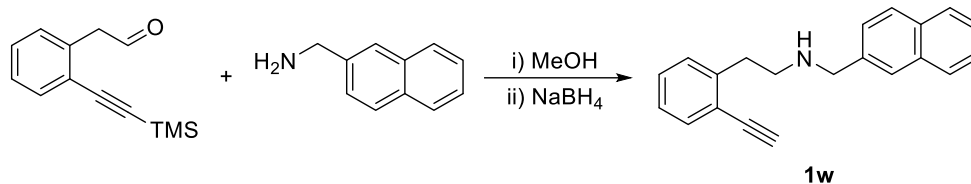
12.2.4.9 Síntesis de la 2-(5-cloro-2-etinilfenil)-*N*-(3,4-dimetoxibencil)etan-1-amina **1u**



Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora empleando el 2-(5-cloro-2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetaldehído (0.141 g, 0.562 mmol), MeOH (2.2 mL), (3,4-dimetoxifenil)metanamina (0.09 mL, 0.618 mmol, 1.1 eq) y NaBH₄ (0.05 g, 1.2 mmol, 2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla de DCM/MeOH 9:1 como eluyente para obtener **1t** (0.78, 42%) como un aceite amarillo. **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.08 – 2.91 (m, 4H). **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 149.2 (C), 148.5 (C), 143.9 (C), 134.9 (C), 134.2 (CH), 130.6 (C), 129.5 (CH), 126.8 (CH), 120.9

(CH), 120.5 (C), 111.7 (CH), 111.1 (CH), 82.2 (CH), 81.1 (C), 56.0 (2 x CH₃), 53.0 (CH₂), 48.5 (CH₂), 34.0 (CH₂).

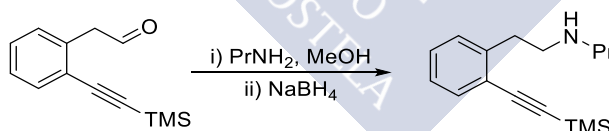
12.2.4.10 Síntesis de la 2-(2-etinilfenil)-N-(naftalen-2-ilmetil)etan-1-amina **1w**



Esquema 137. Síntesis de la alquinilamina **1w**

Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora empleando el 2-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetaldehído (0.212 g, 0.981 mmol), MeOH (3.9 mL), naftalen-2-ilmetanamina¹⁵⁸ (0.164 g, 1.03 mmol, 1.05 eq) y NaBH₄ (0.074 g, 1.96 mmol, 2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando AcOEt como eluyente, para obtener **1w** (0.067 g, 24%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.90 – 7.79 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.57 – 7.42 (m, 4H), 7.31 – 7.14 (m, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.25 (s, 1H), 3.13 – 2.97 (m, 4H), 2.07 (sa, 1H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 142.7 (C), 137.8 (C), 133.5 (C), 133.1 (CH), 132.7 (C), 132.1 (C), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 126.2 (CH), 126.0 (CH), 125.6 (CH), 82.3 (C), 81.0 (CH), 53.8 (CH₂), 49.6 (CH₂), 35.0 (CH₂). EM (IQ), m/z (%): 286 (M+1, 100).

12.2.4.11 Síntesis de la N-(2-((trimetilsilil)etnil)fenetil)propan-1-amina **1y**



Esquema 138. Síntesis de la alquinilamina **1y**

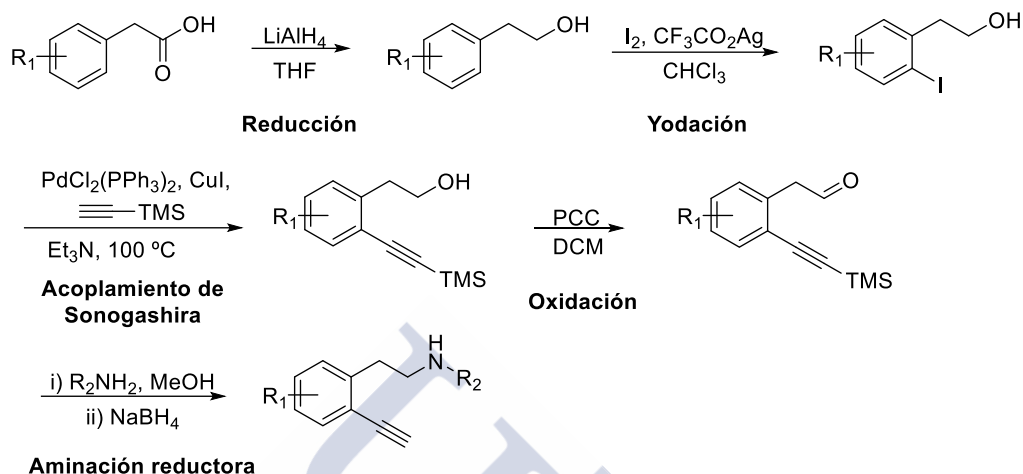
Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora con ligeras modificaciones, empleando el 2-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetaldehído (0.476 g, 2.2 mmol), MeOH (8.8 mL), propilamina (0.27 mL, 3.3 mmol, 1.5 eq) y NaBH₄ (0.083 g, 2.2 mmol, 1 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla DCM/MeOH 9:1 como eluyente, para obtener **1y** (0.381 g, 67%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.44 (d, J

¹⁵⁸ Se obtuvo por reducción del 2-naftonitrilo con LiAlH₄ en un 84% de rendimiento.

¹⁶⁰ Ruiz, J.; Ardeo, A.; Ignacio, R.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3311.

12.2.5 Síntesis de las alquililfenetilaminas 1e, 1i-l, 1n, 1q y 1v

Procedimientos generales



Esquema 139. Esquema general de síntesis

- Procedimiento general para la reducción de ácidos carboxílicos¹⁵⁹

En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se adicionó el compuesto carbonílico sobre una suspensión de LiAlH_4 (2 eq) en THF (0.25 M). La mezcla se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente hasta la desaparición de la sustancia de partida. Una vez finalizada, se adicionó agua, una disolución acuosa de HCl (4M) y más agua. La mezcla se filtró sobre gel de sílice y el filtrado se lavó con agua y se extrajo con Et_2O . La combinación de fases orgánicas se secó con Na_2SO_4 anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se empleó en el siguiente paso sin más purificación.

- Procedimiento general para las reacciones de yodación¹⁶⁰

En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del fenetilalcohol en CHCl_3 (0.15 M). A continuación, se adicionó $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ (1 eq) y una disolución de I_2 (1 eq) en CHCl_3 (0.1 M). La mezcla se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente hasta la desaparición de la sustancia de partida. Una vez finalizada, la mezcla se filtró sobre celita® y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel

¹⁵⁹ Sun, M.; Lu, H.; Wang, Y.; Yang, H.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2213.

¹⁶⁰ Ruiz, J.; Ardeo, A.; Ignacio, R.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3311.

de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex como eluyente para obtener el correspondiente producto yodado.

➤ Procedimiento general para la oxidación de alcoholes a aldehídos

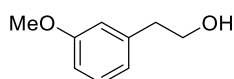
En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del correspondiente alcohol en DCM (0.18 M) a la que se adicionó PCC (3 eq) y un poco de celita[®]. La mezcla se mantuvo bajo agitación hasta la desaparición de la sustancia de partida. Una vez finalizada, se filtró sobre gel de sílice y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex como eluyente para obtener el correspondiente aldehído.

➤ Procedimiento general para la aminación reductora (ii)

En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se adicionó la amina (3 eq) y el $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (1.3 eq) sobre una disolución del homobenzaldehído en MeOH (0.4 M) y se mantuvo la agitación durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó el NaBH_4 (2 eq) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. A continuación se adicionó una disolución acuosa al 5% de HCl y la suspensión formada se filtró sobre celita[®]. El filtrado se lavó con agua y se extrajo con DCM. La combinación de fases orgánicas se secó con Na_2SO_4 anhidro, filtró y concentró a sequedad. A continuación, el residuo obtenido se disolvió en THF (0.3 M) y se enfrió a 0 °C. A continuación, se adicionó TBAF (1M, 1.2 eq) y la mezcla se mantuvo bajo agitación hasta la desaparición de la sustancia de partida. Una vez finalizada, se lavó con una disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo con AcOEt. La combinación de fases orgánicas se secó con Na_2SO_4 anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla DCM/MeOH como eluyente, o bien a través de óxido de aluminio activado empleando AcOEt o una mezcla AcOEt/Hex como eluyente, para obtener las correspondientes aminas secundarias.

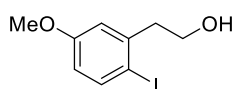
12.2.5.1 Síntesis de la *N*-(2-etinil-5-metoxifenetil)propan-1-amina 1e

➤ Síntesis del 2-(3-metoxifenil)etan-1-ol



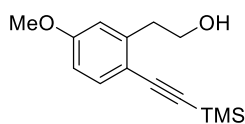
Se siguió el procedimiento general para la reducción de ácidos carboxílicos empleando el ácido 2-(3-metoxifenil)acético (2.2 g, 13.24 mmol) sobre una suspensión de LiAlH_4 (1 g, 26.48 mmol, 2 eq) en THF (53 mL). Una vez finalizada y elaborada (ccf AcOEt/Hex 1:1), el residuo fue empleado en el siguiente paso sin más purificación.

➤ Síntesis del 2-(2-yodo-5-metoxifenil)etan-1-ol



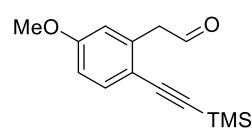
Se siguió el procedimiento general para la reacción de yodación preparando una disolución del 2-(3-metoxifenil)etan-1-ol en CHCl_3 (80 mL) a la que se añadieron $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ (2.9 g, 13.24 mmol, 1 eq) y una disolución de I_2 (3.36 g, 13.24 mmol, 1 eq) en CHCl_3 (130 mL). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:1 como eluyente para obtener el 2-(2-yodo-5-metoxifenil)etan-1-ol (2.83 g, 77%) como un aceite amarillo. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 8.7, 3.1$ Hz, 1H), 3.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.95 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H). $^{13}\text{C RMN, RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 160.0 (C), 142.2 (C), 140.1 (CH), 116.5 (CH), 114.3 (CH), 89.3 (C), 62.3 (CH_2), 55.5 (CH_3), 43.8 (CH_2).

➤ Síntesis del 2-(5-metoxi-2-((trimetilsilil)etnil)fenil)etan-1-ol



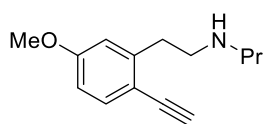
Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira empleando 2-(2-yodo-5-metoxifenil)etan-1-ol (1.083 g, 3.89 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.14 g, 0.195 mmol, 0.05 eq), CuI (0.07 g, 0.389 mmol, 0.1 eq), trimetilsililacetileno (0.66 mL, 4.67 mmol, 1.2 eq) y Et_3N (40 mL). Una vez finalizada y elaborada, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 3:7 como eluyente para obtener el 2-(5-metoxi-2-((trimetilsilil)etnil)fenil)etan-1-ol (0.95 g, 98%) como un aceite amarillo. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 3.92 (t, $J = 6.5, 5.9$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.03 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 0.24 (s, 9H).

➤ Síntesis del 2-(5-metoxi-2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetaldehído



Se siguió el procedimiento general para la oxidación de alcoholes preparando una disolución del 2-(5-metoxi-2-((trimetilsilil)etnil)fenil)etan-1-ol (0.89 g, 3.59 mmol) en DCM (20 mL) a la que se adicionó PCC (2.3 g, 10.76 mmol, 3 eq) y un poco de celita® (3 g, aprox.). Una vez finalizada y elaborada el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 3:7 como eluyente para obtener el 2-(5-metoxi-2-((trimetilsilil)etnil)fenil) acetaldehído (0.792 g, 90%) como un aceite amarillo. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.73 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 6.75 – 6.71 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 0.23 (s, 9H). $^{13}\text{C RMN, DEPT}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 199.0 (C), 160.1 (C), 136.7 (C), 134.0 (CH), 115.8 (CH), 113.0 (CH), 103.3 (C), 97.9 (C), 55.4 (CH_3), 49.4 (CH_2), 0.25 (3 x CH_3).

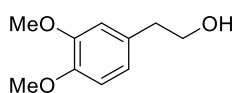
➤ Síntesis de la *N*-(2-etinil-5-metoxifenil)propan-1-amina **1e**



Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora (ii) adicionando la propilamina (1.1 mL, 12.5 mmol, 3eq) y el $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (1.2 mL, 4.17 mmol, 1.3 eq) sobre una disolución del 2-(5-metoxi-2-((trimetilsilil)etinil)fenil)acetaldehído (0.79 g, 3.21 mmol) en MeOH (8 mL) dejando bajo agitación 12 horas a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó el NaBH_4 (0.24 g, 6.42 mmol, 2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se disolvió en THF (4.4 mL), se enfrió a 0 °C y se adicionó TBAF (1.6 mL, 1.2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de óxido de aluminio empleando AcOEt como eluyente para obtener **1e** (0.245 g, 35%) como un aceite amarillo. **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 3.01 – 2.87 (m, 4H), 2.65 – 2.57 (m, 2H), 1.58 – 1.43 (sx, J = 7.4 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **^{13}C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 156.0 (C), 144.7 (C), 134.4 (CH), 114.9 (CH), 114.1 (C), 111.8 (CH), 82.4 (C), 79.4 (CH), 55.3 (CH_3), 51.7 (CH_2), 50.2 (CH_2), 35.4 (CH_2), 23.3 (CH_2), 11.9 (CH_3). **EM (IE)**, m/z (%): 217 (M^+ , 13), 204 (31), 202 (22), 188 (13), 175 (26), 174 (12), 160 (16), 115 (14), 72 (100). **EMAR (IE, M^+)** calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$: 217.1467; encontrada: 217.1470.

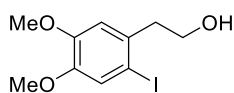
12.2.5.2 Síntesis de la *N*-(2-etinil-4,5-dimetoxifenil)propan-1-amina **1i**

➤ Síntesis del 2-(3,4-dimethoxyfenil)etan-1-ol



Se siguió el procedimiento general para la reducción de ácidos carboxílicos empleando el ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético (2.5 g, 12.5 mmol) sobre una suspensión de LiAlH_4 (0.95 g, 25 mmol, 2 eq) en THF (50 mL). Una vez finalizada y elaborada (ccf AcOEt/Hex 1:1), el residuo se empleó en el siguiente paso sin más purificación. **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.85 – 6.77 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.76 – 3.71 (m, 2H), 2.81 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.87 – 1.72 (m, 1H).

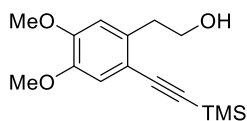
➤ Síntesis del 2-(2-yodo-4,5-dimetoxifenil)etan-1-ol



Se siguió el procedimiento general para la reacción de yodación empleando 2-(3,4-dimetoxifenil)etan-1-ol en CHCl_3 (80 mL). A continuación, se adicionó el $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ (2.5 g, 11.6 mmol, 1 eq) y una disolución de I_2 (2.9 g, 11.6 mmol, 1 eq) en CHCl_3 (120 mL). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:1 como eluyente para obtener el 2-(2-yodo-4,5-dimetoxifenil)etan-1-ol (2.54

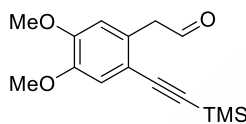
g, 71%) como un aceite amarillo. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.23 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 2.95 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H).

➤ Síntesis del 2-(4,5-dimetoxi-2-((trimetilsilil)etnil)fenil)etan-1-ol



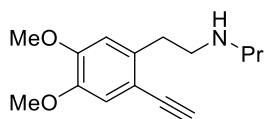
Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira empleando el 2-(2-yodo-4,5-dimetoxifenil)etan-1-ol (2.25 g, 7.31 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.102 g, 0.146 mmol, 0.02 eq), CuI (0.014 g, 0.073 mmol, 0.01 eq), trimetilsililacetileno (1.56 mL, 10.97 mmol, 1.2 eq) y Et₃N (30 mL). Una vez finalizada y elaborada, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:1 como eluyente para obtener el 2-(4,5-dimetoxi-2-((trimetilsilil)etnil)fenil)etan-1-ol (2.0 g, 99%) como un sólido marrón. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.95 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.93 – 3.89 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.00 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 0.25 (s, 9H).

➤ Síntesis del 2-(4,5-dimetoxi-2-((trimetilsilil)etnil)fenil) acetaldehído



Se siguió el procedimiento general para la oxidación de alcoholes empleando el 2-(5-metoxi-2-((trimetilsilil)etnil)fenil)etan-1-ol (1.98 g, 7.12 mmol), PCC (4.6 g, 21.36 mmol, 3 eq), un poco de celita[®] (3 g, aprox.) y DCM (40 mL). Una vez finalizada y elaborada el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 4:6 como eluyente para obtener el 2-(4,5-dimetoxi-2-((trimetilsilil)etnil)fenil)-acetaldehído (1.17 g, 59%) como un aceite amarillo. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.72 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 0.24 (s, 9H).

➤ Síntesis de la *N*-(2-etnil-4,5-dimetoxifenil)propan-1-amina **1i**

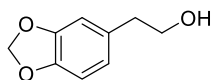


Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora empleando el 2-(4,5-dimetoxi-2-((trimetilsilil)etnil)fenil)-acetaldehído (0.218 g, 0.79 mmol), MeOH (3.2 mL), propilamina (0.1 mL, 0.869 mmol, 1.5 eq) y NaBH₄ (0.06 g, 1.58 mmol, 2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de óxido de aluminio empleando AcOEt como eluyente para obtener **1i** (0.140 g, 72%) como un sólido blanquecino. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.96 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.19 (s, 1H), 3.06 – 2.89 (m, 4H), 2.69 – 2.57 (m, 2H), 1.54 (sx, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 149.7 (C), 147.03 (C), 135.9 (C), 115.2 (CH), 113.3 (C), 112.1 (CH), 82.3 (C), 79.4 (CH), 55.9 (2 x CH₃), 51.4 (CH₂), 50.0 (CH₂), 34.3 (CH₂), 22.7 (CH₂), 11.7 (CH₃). **EM (ESI)**, *m/z* (%): 248 (M⁺+1, 24), 206

(64), 204 (33), 191 (41), 190 (100), 189 (42), 145 (39). **EMAR (ESI, M⁺)** calculada para C₁₅H₂₂NO₂: 248.1645; encontrada: 248.1640.

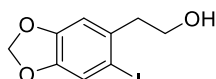
12.2.5.3 Síntesis de la *N*-(2-(6-etinilbenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etil)propan-1-amina **1j**

➤ Síntesis del 2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ol



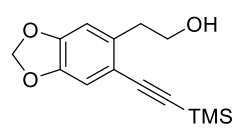
Se siguió el procedimiento general para la reducción de ácidos carboxílicos empleando el ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético (2 g, 11.1 mmol) sobre una suspensión de LiAlH₄ (0.84 g, 22.2 mmol, 2 eq) en THF (45 mL). Una vez finalizada y elaborada (ccf AcOEt/Hex 1:1), el residuo se empleó en el siguiente paso sin más purificación. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.78 – 6.65 (m, 3H), 5.93 (s, 2H), 3.81 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.85 (c, *J* = 3.5 Hz, 1H).

➤ Síntesis del 2-(6-yodobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ol



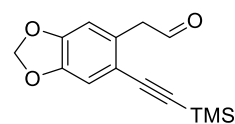
Se siguió el procedimiento general para la reacción de yodación empleando el 2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ol en CHCl₃ (80 mL). A continuación, se adicionó el CF₃CO₂Ag (2.45 g, 11.1 mmol, 1 eq) y una disolución de I₂ (2.82 g, 11.1 mmol, 1 eq) en CHCl₃ (120 mL). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 4:6 como eluyente para obtener el 2-(6-yodobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ol (2.28 g, 70%) como un aceite amarillo.

➤ Síntesis del 2-(6-((trimetilsilil)etnil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ol



Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira empleando 2-(6-yodobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ol (2.27 g, 7.77 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.11 g, 0.16 mmol, 0.02 eq), CuI (0.015 g, 0.077 mmol, 0.01 eq), trimetilsililacetileno (1.3 mL, 9.32 mmol, 1.2 eq) y Et₃N (30 mL). Una vez finalizada y elaborada, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 3:7 como eluyente para obtener el 2-(6-((trimetilsilil)etnil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ol (1.12 g, 56%) como un aceite amarillo. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.90 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.94 (s, 3H), 3.87 (dt, *J* = 6.6, 6.0 Hz, 3H), 2.98 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.39 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 0.24 (s, 9H).

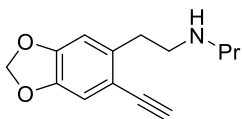
➤ Síntesis del 2-(6-((trimetilsilil)etnil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-acetaldehído



Se siguió el procedimiento general para la oxidación de alcoholes empleando el 2-(6-((trimetilsilil)etnil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ol (0.531 g, 2.02 mmol), PCC (1.3 g, 6.06 mmol, 3 eq) y un

poco de celita® (1g, aprox.) y DCM (11 mL). Una vez finalizada y elaborada el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 2:8 como eluyente para obtener el 2-(6-((trimetilsilil)etnil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetaldehído (0.348 g, 66%) como un aceite amarillo. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.69 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 0.23 (s, 9H).

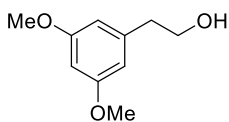
➤ Síntesis de la *N*-(2-(6-etnilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)propan-1-amina **1j**



Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora (ii) adicionando la propilamina (0.3 mL, 3.92 mmol, 3 eq) y el Ti(O^{*i*}Pr)₄ (0.5 mL, 1.7 mmol, 1.3 eq) sobre una disolución del 2-(6-((trimetilsilil)etnil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetaldehído (0.34 g, 1.307 mmol) en MeOH (3.3 mL) dejando bajo agitación 12 horas a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó el NaBH₄ (0.05 g, 1.31 mmol, 2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se redisolvió en THF (4.4 mL), se enfrió a 0 °C y se adicionó el TBAF (1.6 mL, 1.56 mmol, 1.2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de óxido de aluminio empleando AcOEt como eluyente para obtener **1j** (0.146 g, 49%) como un aceite incoloro. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.89 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.15 (s, 1H), 2.90 – 2.83 (m, 4H), 2.58 (t, *J* = 7.5, 2H), 1.54 – 1.41 (sx, *J* = 7.5, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.5, 3H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 148.5 (C), 145.8 (C), 138.1 (C), 114.4 (C), 112.3 (CH), 109.5 (CH), 101.4 (CH₂), 82.4 (C), 79.4 (CH), 51.8 (CH₂), 50.5 (CH₂), 35.0 (CH₂), 23.3 (CH₂), 11.9 (CH₃). **EM (ESI)**, *m/z* (%): 232 (M⁺⁺¹, 43), 190 (100), 189 (43), 173 (57), 143 (30), 115 (63). **EMAR (ESI, M⁺)** calculada para C₁₄H₁₈NO₂: 232.1332; encontrada: 232.1324.

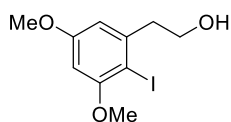
12.2.5.4 Síntesis de la *N*-(2-etnil-3,5-dimetoxifenetil)propan-1-amina **1k**

➤ Síntesis del 2-(3,5-metoxifenil)etan-1-ol



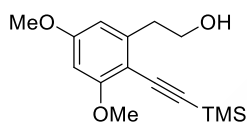
Se siguió el procedimiento general para la reducción de ácidos carboxílicos empleando el ácido 2-(3,5-dimetoxifenil)acético (1 g, 5.1 mmol) sobre una suspensión de LiAlH₄ (0.39 g, 10.2 mmol, 2 eq) en THF (20 mL). Una vez finalizada y elaborada (ccf AcOEt/Hex 1:1), el residuo se empleó en el siguiente paso sin más purificación. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.35 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.79 (s, 6H), 2.81 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.43 (sa, 1H).

➤ Síntesis del 2-(2-yodo-3,5-dimetoxifenil)etan-1-ol



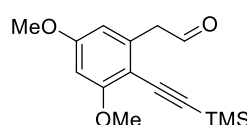
Para la reacción de yodación,¹⁶¹ en un matraz de fondo redondo, seco y provisto de barra magnética se preparó una disolución del 2-(3,5-dimetoxifenil)etan-1-ol (0.86 g, 4.7 mmol) en CCl_4 (35 mL). A continuación, se adicionaron el NIS (1.08 g, 4.78 mmol, 1 eq) y el TsOH. H_2O (0.09 g, 0.48 mmol, 0.1 eq) y la mezcla se calentó a 50 °C. Una vez finalizada (ccf, AcOEt/Hex 4:6) se diluyó con DCM y se lavó con H_2O (2 x 20 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na_2SO_4 anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 4:6 como eluyente para obtener el 2-(2-yodo-3,5-dimetoxifenil)etan-1-ol (1.3 g, 88%) como un sólido blanquecino. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.50 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.07 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).

➤ Síntesis del 2-(3,5-dimetoxi-2-((trimetilsilil)etnil)fenil)etan-1-ol



Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira empleando el 2-(2-yodo-3,5-dimetoxifenil)etan-1-ol (1.29 g, 4.19 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.019 g, 0.059 mmol, 0.02 eq), CuI (0.008 g, 0.04 mmol, 0.01 eq), trimetilsililacetileno (0.7 mL, 5.03 mmol, 1.2 eq) y Et_3N (17 mL). Una vez finalizada y elaborada, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 4:6 como eluyente para obtener el 2-(3,5-dimetoxi-2-((trimetilsilil)etnil)fenil)etan-1-ol (0.866 g, 75%) como un aceite amarillo. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.40 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.02 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.40 (sa, 1H), 0.26 (s, 9H).

➤ Síntesis del 2-(3,5-dimetoxi-2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetaldehído

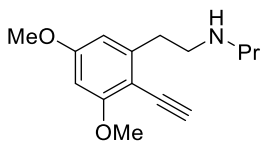


Se siguió el procedimiento general para la oxidación de alcoholes empleando el 2-(3,5-dimetoxi-2-((trimetilsilil)etnil)fenil)etan-1-ol (0.86 g, 3.11 mmol), PCC (2 g, 9.33 mmol, 3 eq) y un poco de celita[®] (2 g, aprox.) y DCM (17 mL). Una vez finalizada y elaborada el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 2:8 como eluyente para obtener el 2-(3,5-dimetoxi-2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetaldehído (0.351 g, 42%) como un aceite amarillo. **¹H RMN** (300

¹⁶¹ Werner, T.; Barret, A. G. M. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4302.

MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.71 – 9.69 (m, 1H), 6.38 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 0.24 (s, 9H).

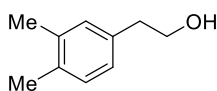
➤ Síntesis de la *N*-(2-etinil-3,5-dimetoxifenil)propan-1-amina **1k**



Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora (ii) adicionando la propilamina (0.24 mL, 2.87 mmol, 3 eq) y el $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0.37 mL, 1.24 mmol, 1.3 eq) sobre una disolución del 2-(3,5-dimetoxi-2-((trimetilsilil)etinil)fenil)acetaldehído (0.258 g, 1.307 mmol) en MeOH (2.5 mL) dejando bajo agitación 12 horas a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó el NaBH_4 (0.098 g, 2.6 mmol, 2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se redisolvió en THF (3.2 mL), se enfrió a 0 °C y se adicionó el TBAF (1.2 mL, 1.15 mmol, 1.2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de óxido de aluminio empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:1 como eluyente para obtener **1k** (0.11 g, 46%) como un aceite incoloro. **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.41 (s, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.61 – 2.54 (m, 2H), 1.47 (sx, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.32 (sa, 1H), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **^{13}C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 162.4 (C), 160.9 (C), 146.2 (C), 106.1 (CH), 103.6 (C), 96.2 (CH), 83.8 (CH), 78.6 (C), 56.0 (CH_3), 55.4 (CH_3), 51.7 (CH_2), 50.0 (CH_2), 35.6 (CH_2), 23.3 (CH_2), 11.9 (CH_3). **EM (IE)**, m/z (%): 247 (M^+ , 29), 232 (46), 218 (67), 205 (31), 190 (44), 176 (88), 162 (82), 149 (49), 130 (20), 115 (33), 102 (27), 84 (28), 72 (100). **EMAR (IE, M^+)** calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2$: 247.1572; encontrada: 247.1568.

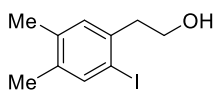
12.2.5.5 Síntesis de la *N*-(2-etinil-4,5-dimetilfenil)propan-1-amina **1l**

➤ Síntesis del 2-(3,4-dimetilfenil)etan-1-ol



Se siguió el procedimiento general para la reducción de ácidos carboxílicos empleando el ácido 2-(3,4-dimetilfenil)acético (1 g, 6.09 mmol) sobre una suspensión de LiAlH_4 (0.46 g, 12.18 mmol, 2 eq) en THF (24 mL). Una vez finalizada y elaborada (ccf AcOEt/Hex 1:1), el residuo se empleó en el siguiente paso sin más purificación. **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.02 – 6.94 (m, 2H), 3.84 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.81 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.41 (sa, 1H).

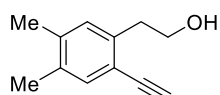
➤ Síntesis del 2-(2-yodo-4,5-dimetilfenil)etan-1-ol



Se siguió el procedimiento general para la reacción de yodación empleando el 2-(3,4-dimetilfenil)etan-1-ol (0.9 g, 5.99 mmol) en CHCl_3 (40 mL). A continuación, se adicionó $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ (1.32 g, 5.99 mmol, 1 eq) y una disolución de I_2 (1.52 g, 5.99 mmol, 1 eq) en CHCl_3 (60 mL). Una vez finalizada y elaborada, el residuo

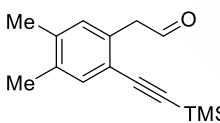
se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:1 para obtener el 2-(2-yodo-4,5-dimetilfenil)etan-1-ol (0.937 g, 57%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.60 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.86 – 3.80 (m, 2H), 2.94 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.37 (sa, 1H).

➤ Síntesis del 2-(4,5-dimetil-2-((trimetilsilil)etnil)fenil)etan-1-ol



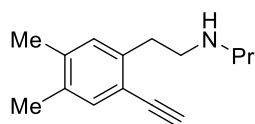
Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira empleando 2-(2-yodo-4,5-dimetilfenil)etan-1-ol (0.93 g, 3.37 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.047 g, 0.067 mmol, 0.02 eq), CuI (0.006 g, 0.034 mmol, 0.01 eq), trimetilsililacetileno (0.57 mL, 4.04 mmol, 1.2 eq) y Et₃N (15 mL). Una vez finalizada y elaborada, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 3:7 como eluyente para obtener el 2-(4,5-dimetil-2-((trimetilsilil)etnil)fenil)etan-1-ol (0.756 g, 91%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.25 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.89 (c, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.98 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 0.24 (s, 9H).

➤ Síntesis del 2-(4,5-dimetil-2-((trimetilsilil)etnil)fenil) acetaldehído



Se siguió el procedimiento general para la oxidación de alcoholes empleando el 2-(4,5-dimetil-2-((trimetilsilil)etnil)fenil)etan-1-ol (0.75 g, 3.05 mmol), PCC (1.97 g, 9.15 mmol, 3 eq), un poco de celita® (2g, aprox.) y DCM (16 mL). Una vez finalizada y elaborada el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 3:7 como eluyente para obtener el 2-(4,5-dimetil-2-((trimetilsilil)etnil)fenil)-acetaldehído (0.584 g, 78%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.72 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (s, 4H), 0.23 (s, 9H).

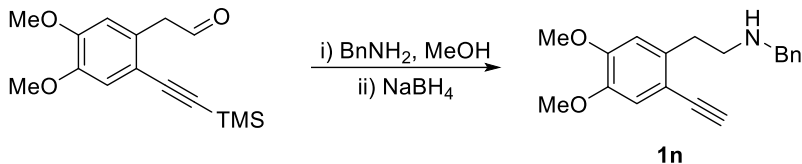
➤ Síntesis de la N-(2-etnil-4,5-dimetilfenil)propan-1-amina **11**



Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora empleando el 2-(4,5-dimetil-2-((trimetilsilil)etnil)fenil)-acetaldehído (0.323 g, 1.32 mmol), MeOH (5.3 mL), propilamina (0.16 mL, 1.98 mmol, 1.5 eq) y NaBH₄ (0.1 g, 2.64 mmol, 2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando AcOEt como eluyente para obtener **11** (0.131 g, 47%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.25 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.93 – 2.84 (m, 4H), 2.65 – 2.56 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.58 – 1.39 (sx, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). ¹³C RMN, DEPT (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 140.2 (C), 137.9 (C), 134.5 (C), 134.1 (CH), 130.7 (CH), 119.0 (C), 82.7 (C), 79.8 (CH), 51.8 (CH₂), 50.5 (CH₂), 34.7 (CH₂), 23.3 (CH₂), 19.9

(CH₃), 19.2 (CH₃), 11.9 (CH₃). **EM (ESI)**, m/z (%): 216 (M⁺+1, 33), 174 (100), 157 (55), 141 (98). **EMAR (ESI, M⁺)** calculada para C₁₅H₂₂N: 216.1747; encontrada: 216.1738.

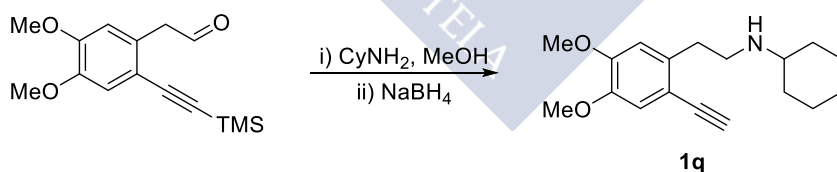
12.2.5.6 Síntesis de la *N*-bencil-2-(2-etinil-4,5-dimetoxifenil)etan-1-amina **1n**



Esquema 140. Síntesis de alquinilamina **1n**

Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora empleando el 2-(4,5-dimetoxi-2-((trimetilsilil)etinil)fenil)acetaldehído (0.127 g, 0.457 mmol), MeOH (2 mL), bencilamina (0.075 mL, 0.69 mmol, 1.5 eq) y NaBH₄ (0.04 g, 0.914 mmol, 2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo fue purificado mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:1 como eluyente para obtener **1n** (0.105, 78%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.32 – 7.29 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.83 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.01 – 2.88 (m, 4H), . ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 149.8 (C), 147.2 (C), 140.5 (C), 136.4 (C), 128.5 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 127.0 (CH), 115.4 (CH), 113.5 (C), 112.2 (CH), 82.6 (C), 79.5 (CH), 56.1 (CH₃), 56.0 (CH₃), 53.9 (CH₂), 49.9 (CH₂), 34.8 (CH₂). **EM (ESI)**, m/z (%): 296 (M⁺+1,100), 262 (45), 205 (93), 174 (40), 145 (22), 91 (3). **EMAR (ESI, M⁺)** calculada para C₁₉H₂₂NO₂: 296.1645; encontrada: 296.1654.

12.2.5.7 Síntesis de la *N*-(2-etinil-4,5-dimetoxifenetil)ciclohexanamina **1q**

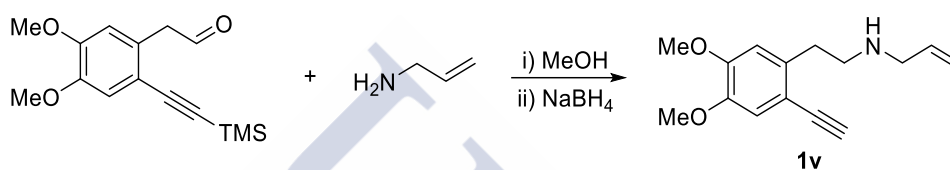


Esquema 141. Síntesis de la alquinilamina **1q**

Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora (ii) adicionando la ciclohexilamina (0.32 mL, 2.80 mmol, 3 eq) y el Ti(OⁱPr)₄ (0.36 mL, 1.21 mmol, 1.3 eq) sobre una disolución del 2-(4,5-dimetoxi-2-((trimetilsilil)etinil)fenil)acetaldehído (0.258 g, 0.934 mmol) en MeOH (2.3 mL) dejando bajo agitación 12 horas a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó el NaBH₄ (0.069 g, 1.87 mmol, 2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se disolvió en THF (3 mL), se enfrió a 0 °C y se adicionó el TBAF (1.1 mL, 1.12 mmol, 1.2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de óxido de aluminio empleando AcOEt como

eluyente para obtener **1q** (0.146 g, 70%) como un aceite incoloro. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.92 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 3.15 – 2.99 (m, 4H), 2.71 – 2.67 (m, 1H), 2.08 – 1.71 (m, 4H), 1.38 – 1.16 (m, 6H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 149.7 (C), 147.0 (C), 136.5 (C), 115.3 (CH), 113.3 (C), 112.2 (CH), 82.5 (C), 79.3 (CH), 56.6 (CH), 56.0 (CH₃), 55.9 (CH₃), 47.4 (CH₂), 35.1 (CH₂), 33.6 (2 x CH₂), 26.2 (CH₂), 25.1 (2 x CH₂). **EM (ESI)**, m/z (%): 288 (M⁺+1, 79), 206 (100), 191 (60), 190 (51), 189 (87), 158 (32). **EMAR (ESI, M⁺)** calculada para C₁₈H₂₆NO₂: 288.1958; encontrada: 288.1959.

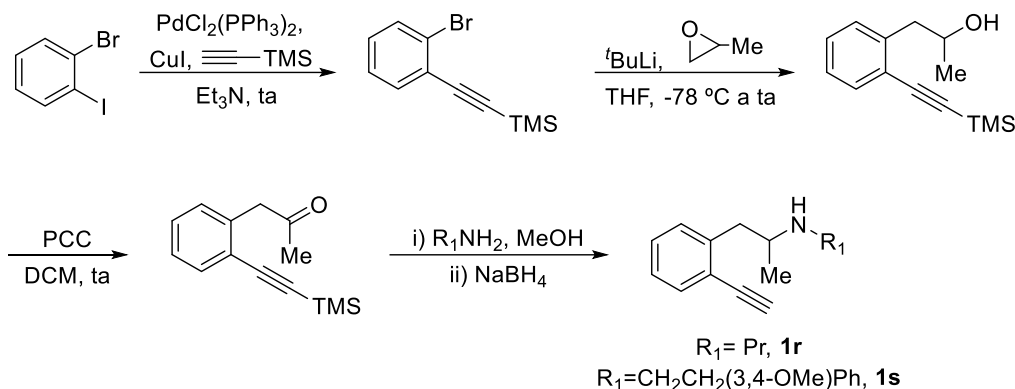
12.2.5.8 Síntesis de la *N*-(2-etinil-4,5-dimetoxifenetil)prop-2-en-1-amina **1v**



Esquema 142. Síntesis de la alquinilamina **1v**

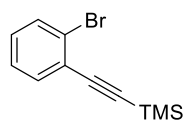
Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora empleando el 2-(4,5-dimetoxi-2-((trimetilsilil)etinil)fenil)acetaldehído (0.172 g, 0.623 mmol), MeOH (2.5 mL), alilamina (0.05 mL, 0.685 mmol, 1.1 eq) y NaBH₄ (0.054 g, 1.25 mmol, 2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando AcOEt como eluyente para obtener **1v** (0.1 g, 67%) como un aceite amarillo. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.95 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.89 (ddt, J = 16.6, 11.2, 6.0 Hz, 1H), 5.19 – 5.00 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 4H), 3.27 (dd, J = 6.0, 1.4 Hz, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.98 – 2.84 (m, 4H), 1.35 (sa, 1H). **¹³C RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 149.8 (C), 147.1 (C), 137.0 (CH), 136.4 (C), 115.9 (CH₂), 115.4 (CH), 113.5 (C), 112.3 (CH), 82.5 (CH), 79.4 (C), 56.1 (CH₃), 56.0 (CH₃), 52.4 (CH₂), 50.0 (CH₂), 34.9 (CH₂). **EM (IQ)**, m/z (%): 246 (M+1, 100).

12.2.6 Síntesis de la 4-(2-etinilfenil)-*N*-propilbutan-2-amina **1r** y de la *N*-(3,4-dimetoxifenetil)-1-(2-etinilfenil)propan-2-amina **1s**



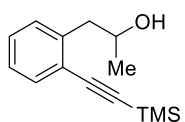
Esquema 143. Síntesis de las alquínilaminas **1r** y **1s**

➤ Síntesis del ((2-bromofenil)etinil)trimetilsilano



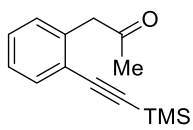
Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira empleando el 1-bromo-2-yodobenceno (2.2 g, 7.78 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.109 g, 0.156 mmol, 0.02 eq), CuI (0.015 g, 0.078 mmol, 0.01 eq), trimetilsililacetileno (1.32 mL, 9.34 mmol, 1.2 eq) y Et_3N (30 mL). Una vez finalizada y elaborada, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando Hex como eluyente para obtener el ((2-bromofenil)etinil)trimetilsilano (1.97 g, 98%) como un sólido marrón. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.65 – 7.57 (m, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 1H), 0.25 (s, 9H).

➤ Síntesis del 1-(2-((trimetilsilil)etinil)fenil)propan-2-ol



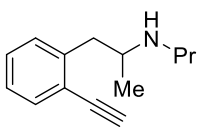
En un matraz de fondo redondo, seco y provisto de barra magnética, se preparó una disolución del ((2-bromofenil)etinil)trimetilsilano (1.95 g, 7.75 mmol) en 70 mL de THF. A continuación, se enfrió la mezcla a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió gota a gota $t\text{-BuLi}$ (1.7 M en pentano; 14 mL, 23.25 mmol, 3 eq). Tras una hora de agitación a esa temperatura, se adicionó el metiloxirano (0.77 mL, 15.5 mmol, 2 eq) y se mantuvo la agitación hasta la desaparición de la sustancia de partida (2 horas). Una vez finalizada se lavó con una disolución saturada de NaCl (30 mL) y se extrajo con AcOEt (2 x 20 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na_2SO_4 anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando Hex como eluyente para obtener el 1-(2-((trimetilsilil)etinil)fenil)propan-2-ol (1.45 g, 81%) como un aceite amarillo.

➤ Síntesis de la 1-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)propan-2-ona



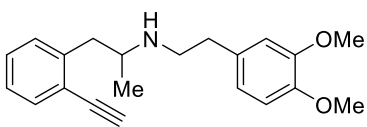
Se siguió el procedimiento general para la oxidación de alcoholes empleando el 1-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)propan-2-ol (1.45 g, 6.25 mmol), PCC (4 g, 18.75 mmol, 3 eq), un poco de celita® (3g, aprox.) y DCM (35 mL). Una vez finalizada y elaborada el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 3:7 como eluyente para obtener la 1-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)propan-2-ona (1.26 g, 88%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.55 – 7.50 (m, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 0.25 (s, 9H).

➤ Síntesis de la 4-(2-etnilfenil)-N-propilbutan-2-amina **1r**



Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora (ii) adicionando la propilamina (0.32 mL, 3.87 mmol, 3 eq) y el Ti(OⁱPr)₄ (0.5 mL, 1.68 mmol, 1.3 eq) sobre una disolución de la 1-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)propan-2-ona (0.298 g, 1.24 mmol) en MeOH (4 mL) dejando bajo agitación 12 horas a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó el NaBH₄ (0.1 g, 2.58 mmol, 2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se redisolvió en THF (5 mL), se enfrió a 0 °C y se adicionó el TBAF (1.5 mL, 1.49 mmol, 1.2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice basificada empleando AcOEt como eluyente para obtener **1r** (0.153 g, 76%) como un aceite marrón. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.45 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.09 (m, 3H), 3.22 (s, 1H), 3.05 – 2.92 (m, 2H), 2.77 – 2.47 (m, 3H), 1.51 – 1.36 (m, 2H), 1.23 (sa, 1H), 1.02 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 142.4 (C), 133.1 (CH), 129.9 (CH), 128.7 (CH), 126.1 (CH), 122.1 (C), 82.5 (C), 80.9 (CH), 53.9 (CH), 49.2 (CH₂), 42.1 (CH₂), 23.4 (CH₂), 20.3 (CH₃), 11.8 (CH₃). **EM (IQ)**, m/z (%): 202 (M+1, 100).

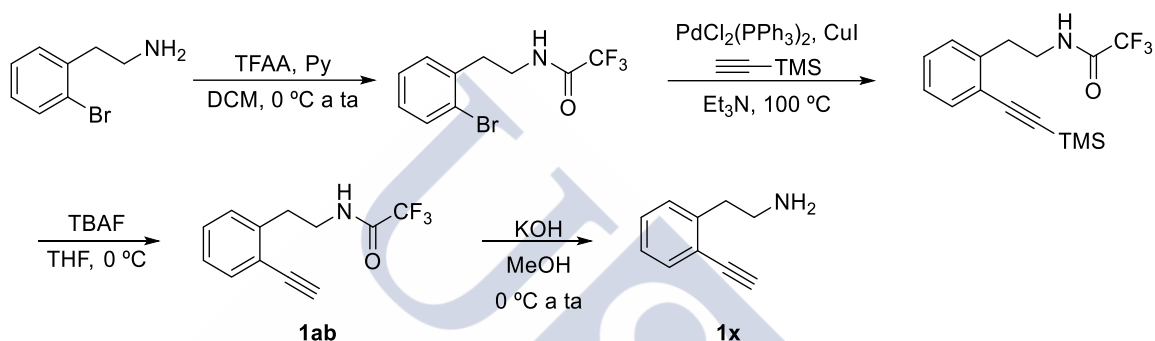
➤ Síntesis de la N-(3,4-dimetoxifenil)-1-(2-etnilfenil)propan-2-amina **1s**



Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora (ii) adicionando la homoveratrilamina (0.59 mL, 3.51 mmol, 3 eq) y el Ti(OⁱPr)₄ (0.45 mL, 1.52 mmol, 1.3 eq) sobre una disolución de la 1-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)-propan-2-ona (0.27 g, 1.17 mmol) en MeOH (3 mL) dejando bajo agitación 12 horas a temperatura ambiente. A continuación se adicionó el NaBH₄ (0.09 g, 2.34 mmol, 2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se redisolvió en THF (4 mL), se enfrió a 0 °C y se adicionó el TBAF (1.4 mL, 1.40 mmol, 1.2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice basificada empleando AcOEt como eluyente para

obtener **1s** (0.171 g, 45%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.46 – 7.41 (m, 1H), 7.22 – 7.06 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.69 – 6.64 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.20 (s, 1H), 3.06 – 2.93 (m, 2H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 2.76 – 2.66 (m, 4H), 1.05 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 148.9 (C), 147.4 (C), 142.2 (C), 133.1 (CH), 132.5 (C), 129.8 (CH), 128.7 (CH), 126.1 (CH), 122.0 (C), 120.6 (CH), 111.9 (CH), 111.3 (CH), 82.6 (C), 81.0 (CH), 55.9 (2 x CH₃), 53.9 (CH), 48.6 (CH₂), 42.1 (CH₂), 35.9 (CH₂), 20.4 (CH₃). **EM (IQ)**, *m/z* (%): 324 (*M*+1, 100).

12.2.7 Síntesis de la *N*-(2-etinilfenetil)-2,2,2-trifluoroacetamida **1ab** y la 2-(2-etinilfenil)etan-1-amina **1x**



Esquema 144. Síntesis de la alquiniltrifluoroacetamida **1ab** y de la alquinilamina primaria **1x**

➤ Síntesis de la *N*-(2-bromofenetil)-2,2,2-trifluoroacetamida

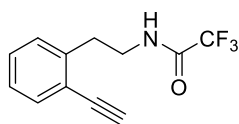
En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de la bromofenetilamina comercial (0.24 mL, 1.7 mmol) en DCM (0.35 M). A continuación, se adicionó piridina (0.14 mL, 5.1 mmol, 3 eq) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Una vez alcanzada esa temperatura, se adicionó el anhídrido trifluoroacético (0.47 mL, 3.4 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Una vez finalizada, se añadió agua (5 mL) y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se empleó en el siguiente paso sin más purificación.

➤ Síntesis de la 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-((trimetilsilil)etnil)fenetil)acetamida

En un matraz seco de fondo redondo, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una suspensión de la *N*-(2-bromofenetil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.6 g, 1.69 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.024 g, 0.034 mmol, 0.02 eq) y CuI (0.003 g, 0.017 mmol, 0.01 eq) en Et₃N (8 mL). A continuación, se adicionó el trimetilsililacetileno (0.29 mL, 2.03 mmol, 1.2 eq) y la mezcla se calentó a 100 °C. Tras 24 horas de reacción la mezcla se filtró sobre gel de sílice y se llevó a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a

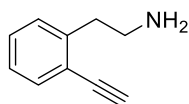
través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:9 como eluyente para obtener la 2,2,2-trifluoro-N-(2-((trimetilsilil)etnil)fenetil)acetamida (0.46 g, 71%) como un aceite marrón. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.33 – 7.15 (m, 3H), 6.43 (sa, 1H), 3.68 (c, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.08 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 0.26 (s, 9H).

➤ Síntesis de la N-(2-etnilfenetil)-2,2,2-trifluoroacetamida **1ab**



En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de la 2,2,2-trifluoro-N-(2-((trimetilsilil)etnil)fenetil)acetamida (0.12 g, 0.38 mmol) en THF (1.3 mL) y se enfrió la mezcla a 0 °C. A continuación se adicionó TBAF (1M en THF) (10.4 mL, 0.46 mmol, 2 eq) y se mantuvo la agitación a esa temperatura durante 2 horas. Una vez finalizada, se añadió una disolución saturada de NH₄Cl (5 mL) y se extrajo con AcOEt (2 x 5 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:9 como eluyente para dar **1ab** (0.08 g, 87%) como un sólido verdoso. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.52 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.37 – 7.3 (m, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 6.46 (sa, 1H), 3.67 (c, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.09 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H). ¹³C RMN, DEPT (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 157.4 (c, *J* = 37.2, CO), 140.5 (C), 133.5 (CH), 129.6 (CH), 127.3 (CH), 129.6 (CH), 127.8 (CH), 122.1 (C), 115.9 (c, *J* = 288.1, CF₃), 82.1 (C), 81.8 (CH), 40.8 (CH₂), 33.6 (CH₂). EM (IQ), *m/z* (%): 242 (M+1, 100).

➤ Síntesis de la 2-(2-etnilfenil)etan-1-amina **1x**¹⁶²

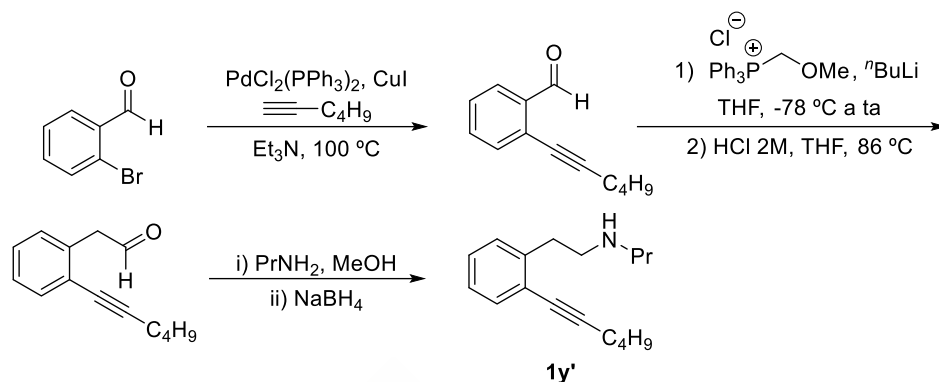


En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de la N-(2-etnilfenetil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.125 g, 0.52 mmol) en MeOH (5.2 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y a continuación se adicionaron 1.2 mL de KOH (5M). Tras 4 horas bajo agitación a temperatura ambiente se comprobó que la reacción había finalizado (ccf AcOEt/Hex 2:8). La mezcla se concentró a sequedad, se añadió agua (5 mL) y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla DCM/MeOH 9:1 como eluyente para obtener **1x** (0.073 g, 97%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.51 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.31 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.04 – 3.00 (m, 2H), 2.98 – 2.95 (m, 2H), 1.56 (sa, 2H). ¹³C RMN, DEPT

¹⁶² Mujahidin, D.; Doye, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2689.

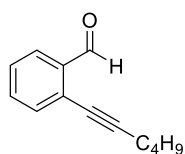
(126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 142.5 (C), 133,2 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 126.3 (CH), 122.1 (C), 82.5 (C), 80.9 (CH), 43.0(CH₂), 38.9 (CH₂).

12.2.8 Síntesis de la *N*-(2-(hex-1-in-1-il)fenetil)propan-1-amina **1y'**



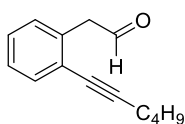
Esquema 145. Síntesis de la alquinilamina **1y'**

➤ Síntesis del 2-(hex-1-in-1-il)benzaldehído



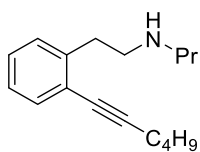
Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira empleando el 2-bromobenzaldehído (1.59 g, 8.6 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.12 g, 0.172 mmol, 0.02 eq), CuI (0.016 g, 0.086 mmol, 0.01 eq), 1-hexino (3 mL, 26.6 mmol, 3 eq) y Et_3N (35 mL). Una vez finalizada y elaborada, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:9 como eluyente para obtener el 2-(hex-1-in-1-il)benzaldehído (1.3 g, 75%) como un aceite amarillo.

➤ Síntesis del 2-(2-(hex-1-in-1-il)fenil)acetaldehído



Se siguió el procedimiento general para la reacción de Wittig empleando el cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (0.8 g, 2.4 mmol, 1.5 eq) en THF (10 mL), $^t\text{BuLi}$ (2.5 M en hexano, 1.1 mL, 2.72 mmol, 1.7 eq), y el 2-(hex-1-in-1-il)benzaldehído (0.297 g, 1.6 mmol) en THF (5 mL). Una vez finalizada (ccf, AcOEt/Hex 0.5:9.5, 30 min) y elaborada, el residuo se redisolvió en THF (7 mL) y se añadió HCl (2M, 4.5 mL). Una vez finalizada (ccf AcOEt/Hex 0.5:9.5, 12 horas) y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 0.5:9.5 como eluyente para obtener la 2-(2-(hex-1-in-1-il)fenil)acetaldehído (0.135 g, 42%) como un aceite amarillo.

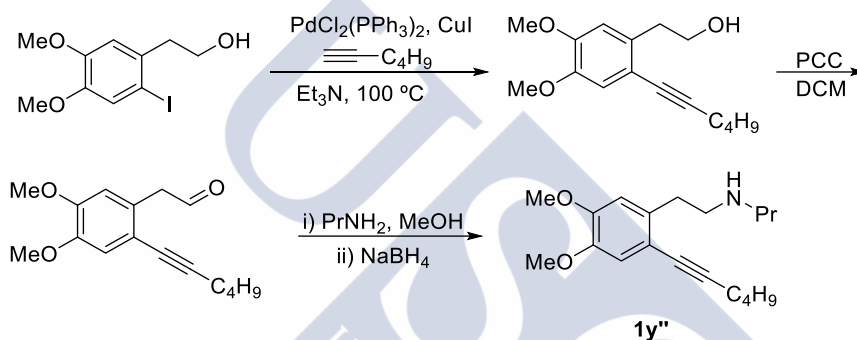
➤ Síntesis de la *N*-(2-(hex-1-in-1-il)fenetil)propan-1-amina **1y'**



Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora empleando el 2-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetaldehído (0.135 g, 0.68 mmol), MeOH (3 mL), propilamina (0.08 mL, 1.02 mmol, 1.5 eq) y NaBH_4 .

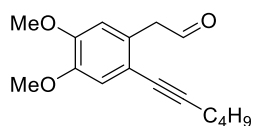
(0.039 g, 1.02 mmol, 1.5 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla DCM/MeOH 9:1 para obtener **1y'** (0.09 g, 55%) como un aceite marrón. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.41 (d, *J* = 7.4, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 4H), 2.71 - 2.55 (m, 2H), 2.48 (t, *J* = 7.0, 2H), 1.71 (sa, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 4H), 0.99 (t, *J* = 7.2, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.4, 3H). **¹³C RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 141.8 (C), 132.4 (CH), 129.1 (CH), 127.6 (CH), 126.0 (CH), 123.7 (C), 94.0 (C), 79.1 (C), 51.6 (CH₂), 50.1 (CH₂), 35.2 (CH₂), 31.0 (CH₂), 23.2 (CH₂), 22.1 (CH₂), 19.3 (CH₃), 13.7 (CH₃), 11.8 (CH₃).

12.2.9 Síntesis de la *N*-(2-(hex-1-in-1-il)-4,5-dimetoxifenetil)-propan-1-amina **1y''**



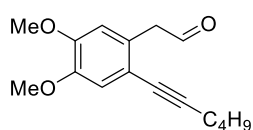
Esquema 146. Síntesis de la alquinilamina **1y''**

➤ Síntesis del 2-(2-(hex-1-in-1-il)-4,5-dimetoxifenil)etan-1-ol



Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira empleando el 2-(2-yodo-4,5-dimetoxifenil)etan-1-ol (0.4 g, 1.37 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.019 g, 0.027 mmol, 0.02 eq), CuI (0.003 g, 0.014 mmol, 0.01 eq), 1-hexino (0.5 mL, 4.31 mmol, 3 eq) y Et₃N (6 mL) a una temperatura de 60 °C durante 24 horas. Una vez finalizada y elaborada, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 6:4 como eluyente para obtener el 2-(2-(hex-1-in-1-il)-4,5-dimetoxifenil)etan-1-ol (0.25 g, 84%) como un aceite amarillo. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.90 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.98 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.43 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.67 - 1.39 (m, 6H), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

➤ Síntesis del 2-(2-(hex-1-in-1-il)-4,5-dimetoxifenil)acetaldehído



Se siguió el procedimiento general para la oxidación de alcoholes empleando el 2-(2-(hex-1-in-1-il)-4,5-dimetoxifenil)etan-1-ol (0.25 g, 0.95 mmol), PCC (0.161 g, 0.75 mmol, 3 eq), un poco de celita[®] (0.5 g, aprox.) y DCM (5 mL). Una vez finalizada y elaborada, el residuo resultante se

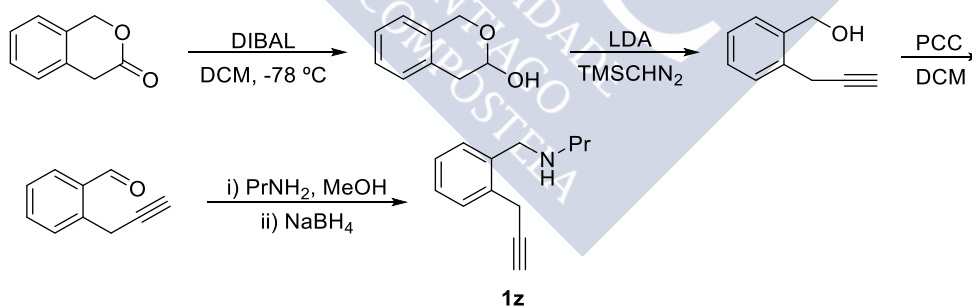
purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 3:7 como eluyente para obtener el 2-(2-(hex-1-in-1-il)-4,5-dimetoxifenil)acetaldehído (0.166 g, 67%) como un aceite amarillo. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.73 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.62 – 3.54 (m, 2H), 3.01 – 2.90 (m, 2H), 1.73 – 1.65 (m, 3H), 1.51 – 1.42 (m, 3H), 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

➤ Síntesis de la *N*-(2-(hex-1-in-1-il)-4,5-dimetoxifenetil)propan-1-amina **1y''**

Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora empleando el 2-(2-(hex-1-in-1-il)-4,5-dimetoxifenil)acetaldehído (0.165 g, 0.62 mmol), MeOH (2.5 mL), propilamina (0.07 mL, 0.93 mmol, 1.5 eq) y NaBH_4 (0.034 g, 0.93 mmol, 1.5 eq).

Una vez finalizada y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla DCM/MeOH 9:1 como eluyente para obtener **1y''** (0.115 g, 61%) como un aceite incoloro. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.86 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.17 – 3.12 (m, 4H), 2.90 – 2.81 (m, 4H), 1.93 – 1.77 (m, 2H), 1.67 (tt, $J = 8.4, 6.5$ Hz, 2H), 1.51 – 1.36 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H). $^{13}\text{C RMN, DEPT}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 149.8 (C), 148.1 (C), 127.3 (C), 126.7 (C), 115.0 (C), 112.8 (CH), 112.2 (CH), 100.1 (C), 77.2 (C), 56.2 (2 x CH_3), 49.7 (CH_2), 48.0 (CH_2), 40.5 (CH_2), 30.0 (CH_2), 29.8 (CH_2), 22.1 (CH_2), 20.1 (CH_2), 14.1 (CH_3), 11.5 (CH_3).

12.2.10 Síntesis de la *N*-(2-(prop-2-in-1-il)bencil)propan-1-amina **1z**⁶⁶



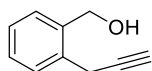
Esquema 147. Síntesis de la bencilamina **1z**

➤ Síntesis del isocroman-3-ol

En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de la isocromanona (1.5g, 10.12 mmol) en DCM (30 mL). La disolución se enfrió a -78 °C y se adicionó el DIBAL (1M en hexano, 11.1 mL, 11.13 mmol, 1.1 eq). Tras 2 horas y media la reacción había finalizado (ccf, AcOEt/Hex 1:1), la mezcla se dejó que alcanzase temperatura ambiente, se añadió una disolución acuosa de HCl (2M, 5 mL) y Et_2O . A continuación, se

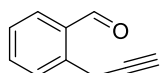
filtró la suspensión sobre gel de sílice y el filtrado se extrajo con Et₂O (2 x 10 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad obteniéndose el isocroman-3-ol (1.44 g, 95%) como un aceite incoloro que se empleó en el siguiente paso sin más purificación. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.22 – 7.16 (m, 2H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 1H), 5.38 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 5.04 – 4.74 (m, 2H), 3.14 – 3.04 (m, 1H), 2.93 (sa, 1H), 2.88 – 2.78 (m, 1H).

➤ Síntesis del (2-(prop-2-in-1-il)fenil)metanol

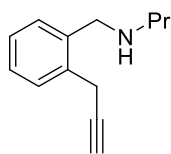


En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de diisopropilamina (3.5 mL, 24.9 mmol, 2.6 eq) en THF (40 mL) y se llevó a 0 °C. A continuación, se adicionó lentamente ⁿBuLi (2.5 M en hexano, 10 mL, 24.9 mmol, 2.6 eq) y se agitó la disolución durante 15 minutos. A continuación, la reacción se enfrió a -78 °C y se adicionó gota a gota el TMSCHN₂ (2M en Et₂O, 6.3 mL, 12.47 mmol, 1.3 eq) manteniéndose la agitación durante 30 min adicionales a esa temperatura. Transcurrido ese tiempo se adicionó una disolución del isocroman-3-ol a temperatura ambiente (1.44 g, 9.6 mmol) en THF (6 mL). Una vez finalizada la reacción (ccf, AcOEt/Hex 1:1) se añadió una disolución saturada de NH₄Cl (20 mL) y la mezcla se extrajo con éter (2 x 20 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 4:6 como eluyente para obtener el (2-(prop-2-in-1-il)fenil)metanol (1.17 g, 84%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.53 – 7.45 (m, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.65 (d, J = 2.7, 2H), 2.17 (t, J = 2.7 1H), 1.75 (sa, 1H).

➤ Síntesis del 2-(prop-2-in-1-il)benzaldehído

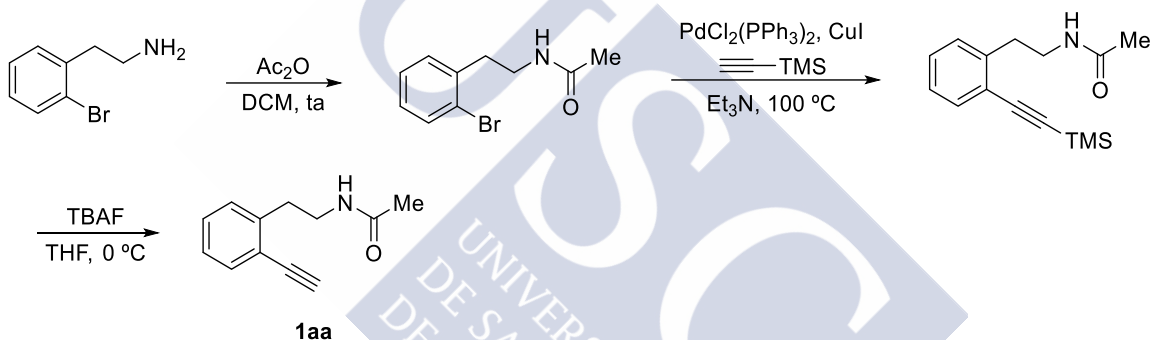
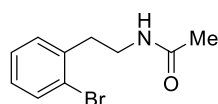


Se siguió el procedimiento general para la oxidación de alcoholes empleando el (2-(prop-2-in-1-il)fenil)metanol (1.16 g, 7.98 mmol), PCC (5.16 g, 23.94 mmol, 3 eq), un poco de celita® (4 g, aprox.) y DCM (50 mL). Una vez finalizada y elaborada, se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:9 como eluyente para obtener el 2-(prop-2-in-1-il)benzaldehído (1.13 g, 99%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.20 (s, 1H), 7.84 – 7.71 (m, 2H), 7.65 – 7.53 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 4.09 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 2.7 Hz, 1H).

➤ Síntesis de la *N*-(2-(prop-2-in-1-il)bencil)propan-1-amina **1z**

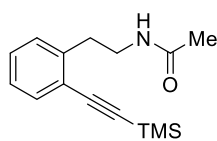
Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora empleando el 2-(prop-2-in-1-il)benzaldehído (0.56 g, 3.89 mmol), MeOH (16 mL), propilamina (0.42 mL, 5.06 mmol, 1.3 eq) y NaBH₄ (0.22 g, 5.84 mmol, 1.5 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla DCM/MeOH 9:1 como eluyente para obtener **1z** (0.313 g, 43%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.55 – 7.43 (m, 1H), 7.34 (dd, *J* = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.74 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.20 (d, *J* = 2.8, 1H), 1.61 – 1.51 (m, 1H), 0.96 (t, *J* = 7.4, 3H). ¹³C RMN, DEPT (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 138.0 (C), 134.8 (C), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 82.2 (C), 70.6 (CH), 51.8 (CH₂), 51.6 (CH₂), 23.2 (CH₂), 22.1 (CH₂), 11.9 (CH₃). EM (IE), *m/z* (%): 188 (M⁺, 100).

12.2.11

Síntesis de la *N*-(2-etinilfenetil)acetamida **1aa**Esquema 148. Síntesis de **1aa**➤ Síntesis de la *N*-(2-bromofenetil)acetamida

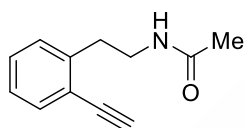
En un matraz seco de fondo redondo, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de la bromofenetilamina comercial (0.6 mL, 4.18 mmol) en DCM (0.5 M) y a continuación se adicionó el anhídrido acético (0.47 mL, 5.0 mmol, 1.2 eq). Una vez finalizada, se añadió una disolución saturada de Na₂CO₃ (10 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 10 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando AcOEt como eluyente para obtener la *N*-(2-bromofenetil)acetamida (0.99 g, 98%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.55 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.10 (ddd, *J* = 7.9, 6.6, 2.5 Hz, 1H), 5.50 (sa, 1H), 3.65 – 3.38 (m, 2H), 2.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.96 (s, 3H).

➤ Síntesis de la *N*-(2-((trimetilsilil)etnil)fenetil)acetamida



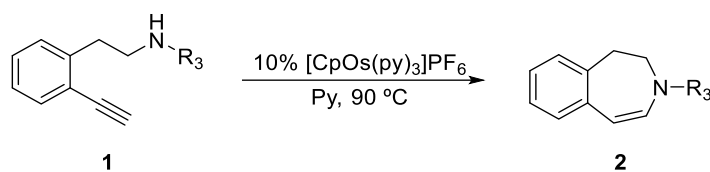
En un matraz seco de fondo redondo, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una suspensión de *N*-(2-bromofenetil)acetamida (0.98 g, 4.07 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.056 g, 0.08 mmol, 0.02 eq), CuI (0.008 g, 0.041 mmol, 0.01 eq) en Et₃N (16 mL). A continuación se adicionó el trimetilsililacetileno (0.69 mL, 4.88 mmol, 1.2 eq) y la mezcla se calentó a 100 °C. Al cabo de 36 horas la mezcla se filtró sobre gel de sílice, se lavó con AcOEt y se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando AcOEt como eluyente para obtener la *N*-(2-((trimetilsilil)etnil)fenetil)acetamida (0.48 g, 46%) como un aceite marrón. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 5.55 (sa, 1H), 3.60 – 3.53 (m, 2H), 3.00 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.92 (s, 3H), 0.26 (s, 9H).

➤ Síntesis de la *N*-(2-etnilfenetil)acetamida **1aa**



En un matraz seco de fondo redondo, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de *N*-(2-((trimetilsilil)etnil)fenetil)acetamida (0.48 g, 1.85 mmol) en THF (6.2 mL). La mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó TBAF (1M en THF) (2.2 mL, 2.22 mmol, 1.2 eq). Una vez finalizada, se añadió una disolución saturada de NH₄Cl (5 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando AcOEt como eluyente para obtener **1aa** (0.3 g, 87%) como un sólido anacarado. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.5 (d, *J* = 7.9, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 5.53 (sa, 1H), 3.56 (td, *J* = 6.8, 5.9, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.00 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H). ¹³C RMN, DEPT (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.3 (CO), 141.6 (C), 133.1 (CH), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 126.5 (CH), 121.9 (C), 82.2 (C), 81.1 (CH), 40.2 (CH₂), 34.1 (CH₂), 23.3 (CH₃). EM (IQ), *m/z* (%): 188 (M+1, 100).

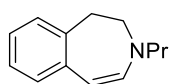
12.3 Reacciones de heterociclación



Esquema 149. Formación de 3-benzazepinas catalizada por Os

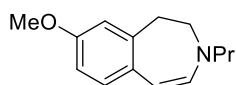
En un tubo sellado seco y provisto de barra magnética se preparó una suspensión del catalizador $[\text{CpOs}(\text{py})_3]\text{PF}_6$ (0.013 g, 0.02 mmol, 0.1 eq) en piridina (3 mL) bajo atmósfera de argón. A continuación, se adicionó vía cánula la alquinilamina (0.2 mmol) en una pequeña cantidad de piridina (1 mL). La mezcla resultante se calentó a 90 °C hasta la desaparición de la sustancia de partida (ccf, ^1H RMN y CG-MS). Una vez finalizada, la mezcla se concentró a sequedad y el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 0.5:9.5 como eluyente para obtener las correspondientes 3-benzazepinas.

➤ Síntesis de la 3-propil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]azepina **2d**



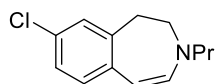
Aceite amarillo, 51% (0.019 g, AcOEt/Hex 0.5:9.5). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.14 – 7.00 (m, 2H), 6.99 – 6.83 (m, 2H), 6.06 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.44 – 3.34 (m, 2H), 3.09 – 2.97 (m, 4H), 1.58 (sx, J = 7.4 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{13}C RMN, DEPT (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 138.6 (C), 137.8 (C), 137.6 (CH), 128.8 (CH), 127.9 (CH), 126.3 (CH), 122.7 (CH), 96.5 (CH), 60.0 (CH_2), 51.4 (CH_2), 38.3 (CH_2), 22.4 (CH_2), 11.5 (CH_3). EM (ESI), m/z (%): 188 ($\text{M}^+ + 1$, 69), 161 (24), 129 (100). EMAR (ESI, M^+) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}$: 188.1430; encontrada: 188.1434.

➤ Síntesis de la 8-metoxi-3-propil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]azepina **2e**



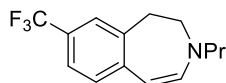
Aceite amarillo, 65% (0.028 g, AcOEt/Hex 0.5:9.5). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.39 – 3.35 (m, 2H), 3.04 – 2.99 (m, 2H), 2.98 – 2.95 (m, 2H), 1.55 (sx, J = 7.4 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{13}C RMN, DEPT (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155.8 (C), 139.1 (C), 135.7 (CH), 131.2 (C), 128.8 (CH), 114.5 (CH), 111.5 (CH), 96.2 (CH), 59.6 (CH_2), 55.3 (CH_3), 51.0 (CH_2), 38.2 (CH_2), 22.2 (CH_2), 11.3 (CH_3). EM (IE), m/z (%): 217 (M^+ , 59), 204 (49), 189 (100), 177 (42), 176 (39), 162 (43), 149 (32), 100 (44), 57 (41). EMAR (IE, M^+) calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$: 217.1467; encontrada: 217.1458.

➤ Síntesis de la 8-cloro-3-propil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]azepina **2f**



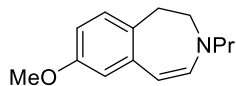
Aceite amarillo, 62% (0.027 g, AcOEt/Hex 0.5:9.5). **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.02 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.40 – 3.35 (m, 2H), 3.09 – 3.00 (m, 2H), 2.97 – 2.92 (m, 2H), 1.56 (sx, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **¹³C RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 139.1 (C), 137.9 (CH), 137.2 (C), 129 (CH), 128.6 (CH), 127.7 (C), 126.2 (CH), 95.4 (CH), 60.0 (CH₂), 51.1 (CH₂), 38.0 (CH₂), 22.4 (CH₂), 11.4 (CH₃). **EM (IE)**, *m/z* (%): 221 (M⁺, 66), 196 (18), 194 (87), 192 (100), 164 (19), 149 (18), 128 (19), 115 (31), 86 (52), 84 (81). **EMAR (IE, M⁺)** calculada para C₁₃H₁₆NCl: 221.0971; encontrada: 221.0976.

➤ Síntesis de la 3-propil-8-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]azepina **2g**



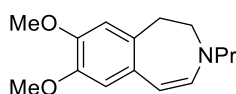
Aceite amarillo, 78% (0.040 g, AcOEt/Hex 0.5:9.5). **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.43 – 3.40 (m, 2H), 3.13 – 3.05 (m, 2H), 3.03 – 3.00 (m, 2H), 1.58 (sx, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **¹³C RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 142.5 (C), 139.4 (CH), 137.33 (C), 127.7 (CH), 125.6 (c, *J* = 3.8 Hz, CH), 125.0 (c, *J* = 271.0 Hz, C), 123.9 (c, *J* = 31.9, C), 123.1 (c, *J* = 3.8 Hz, CH), 95.2 (CH), 60.2 (CH₂), 51.26 (CH₂), 38.2 (CH₂), 22.5 (CH₂), 11.4 (CH₃). **EM (IE)**, *m/z* (%): 255 (M⁺, 68), 242 (72), 226 (100), 72 (64). **EMAR (IE, M⁺)** calculada para C₁₄H₁₆NF₃: 255.1235; encontrada: 225.1232.

➤ Síntesis de la 7-metoxi-3-propil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]azepina **2h**



Aceite amarillo, 70% (0.030 g, AcOEt/Hex 0.5:9.5). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.40 – 3.36 (m, 2H), 3.08 – 3.01 (m, 2H), 2.98 – 2.92 (m, 2H), 1.56 (sx, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **¹³C RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 158.3 (C), 139.8 (C), 138.0 (CH), 130.7 (C), 129.8 (CH), 112.4 (CH), 108.6 (CH), 96.2 (CH), 60.0 (CH₂), 55.3 (CH₃), 51.7 (CH₂), 37.3 (CH₂), 22.4 (CH₂), 11.4 (CH₃). **EM (IE)**, *m/z* (%): 217 (M⁺, 43), 204 (25), 188 (38), 178 (100), 165 (16), 160 (18), 100 (55). **EMAR (IE, M⁺)** calculada para C₁₄H₁₉NO: 217.1467; encontrada: 217.1462.

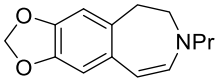
➤ Síntesis de la 7,8-dimetoxi-3-propil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]azepina **2i**



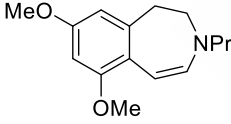
Aceite amarillo, 90% (0.044, AcOEt/Hex 0.5:9.5). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.57 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.98 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.40 – 3.36 (m, 2H), 3.04 – 2.98 (m, 2H), 2.97 – 2.93 (m, 2H), 1.55 (sx, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **¹³C RMN**,

DEPT (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 147.4 (C), 145.1 (C), 136.5 (CH), 131.3 (C), 130.3 (C), 113.0 (CH), 111.3 (CH), 96.1 (CH), 59.9 (CH_2), 56.2 (CH_3), 56.0 (CH_3), 51.6 (CH_2), 37.8 (CH_2), 22.4 (CH_2), 11.5 (CH_3). **EM (IE)**, m/z (%): 247 (M^+ , 100), 232 (63), 218 (43), 208 (39), 190 (11), 84 (13). **EMAR (IE, M^+)** calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: 247.1572; encontrada: 247.1565.

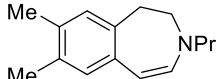
➤ Síntesis de la 7-propil-6,7-dihidro-5*H*-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*d*]azepina **2j**

 Aceite rosa, 82% (0.038 g, AcOEt/Hex 0.5:9.5). **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.54 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.96 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.86 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.03 – 2.98 (m, 2H), 2.93 – 2.89 (m, 2H), 1.54 (sx, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.89 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). **^{13}C RMN** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 146.1 (C), 143.8 (C), 136.3 (CH), 132.4 (C), 131.4 (C), 109.3 (CH), 107.9 (CH), 100.6 (CH_2), 96.3 (CH), 59.8 (CH_2), 51.8 (CH_2), 38.0 (CH_2), 22.4 (CH_2), 11.5 (CH_3). **EM (IE)**, m/z (%): 231 (M^+ , 100), 202 (96), 174 (38), 160 (14), 143 (5), 84 (35). **EMAR (IE, M^+)** calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 231.1259; encontrada: 231.1262.

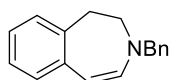
➤ Síntesis de la 6,8-dimetoxi-3-propil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]azepina **2k**

 Aceite amarillo, 80% (0.040 g, AcOEt/Hex 0.5:9.5). **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.32 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.41 – 3.36 (m, 2H), 3.04 – 2.94 (m, 4H), 1.60 – 1.47 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **^{13}C RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 156.7 (C), 156.2 (C), 140.5 (C), 136.0 (CH), 120.2 (C), 105.6 (CH), 96.4 (CH), 88.7 (CH), 59.8 (CH_2), 55.8 (CH_3), 55.5 (CH_3), 51.8 (CH_2), 38.6 (CH_2), 22.4 (CH_2), 11.5 (CH_3). **EM (IE)**, m/z (%): 247 (M^+ , 100), 232 (52), 218 (74), 190 (23). **EMAR (IE, M^+)** calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: 247.1572; encontrada: 247.1582.

➤ Síntesis de la 7,8-dimetil-3-propil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]azepina **2l**

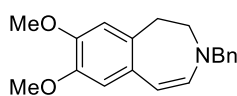
 Aceite amarillo, 48% (0.021 g, AcOEt/Hex 0.5:9.5). **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.83 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.99 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.38 – 3.34 (m, 2H), 3.04 – 2.99 (m, 2H), 2.96 – 2.93 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.55 (sx, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **^{13}C RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 137.0 (CH), 135.9 (C), 135.5 (C), 134.1 (C), 131.0 (C), 130.3 (CH), 129.3 (CH), 96.5 (CH), 59.9 (CH_2), 51.5 (CH_2), 37.7 (CH_2), 22.4 (CH_2), 19.4 (CH_3), 19.2 (CH_3), 11.5 (CH_3). **EM (IE)**, m/z (%): 215 (M^+ , 38), 202 (20), 188 (100), 186 (49), 174 (21), 160 (24), 146 (19). **EMAR (IE, M^+)** calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}$: 215.1674; encontrada: 215.1679.

➤ Síntesis de la 3-bencil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]azepina **2m**



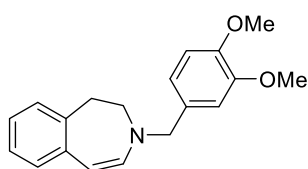
Aceite amarillo, 52% (0.024 g, AcOEt/Hex 0.5:9.5). **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.36 – 7.26 (m, 5H), 7.10 – 7.06 (m, 2H), 6.94 – 6.88 (m, 2H), 6.23 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.36 – 3.32 (m, 2H), 2.97 – 2.92 (m, 2H). **¹³C RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 138.4 (C), 138.2 (C), 36.1 (C), 137.7 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (2 x CH), 128.2 (CH), 127.7 (2 x CH), 127.5 (CH), 126.3 (CH), 123.1 (CH), 97.9 (CH), 61.6 (CH₂), 51.2 (CH₂), 37.8 (CH₂). **EM (ESI)**, *m/z* (%): 236 (*M*⁺+1, 42), 222 (19), 145 (74), 129 (13), 91 (100). **EMAR (ESI, *M*⁺)** calculada para C₁₇H₁₈N: 236.1427; encontrada: 236.1434.

➤ Síntesis de la 3-bencil-7,8-dimetoxi-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]azepina **2n**



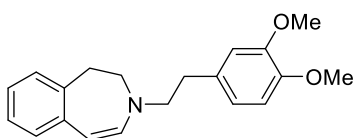
Aceite incoloro, 67% (0.040 g, AcOEt/Hex 0.5:9.5). **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.32 – 7.24 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.13 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.32 – 3.29 (m, 2H), 2.90 – 2.86 (m, 2H). **¹³C RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147.4 (C), 145.2 (C), 138.6 (C), 136.6 (CH), 130.8 (C), 130.7 (C), 128.7 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 127.5 (CH), 113.0 (CH), 111.6 (CH), 97.7 (CH), 61.5 (CH₂), 56.2 (CH₃), 56.0 (CH₃), 51.5 (CH₂), 37.4 (CH₂). **EM (IE)**, *m/z* (%): 295 (*M*⁺, 100), 283 (9), 282 (16), 280 (30), 204 (18), 201 (14), 176 (15). **EMAR (IE, *M*⁺)** calculada para C₁₉H₂₁NO₂: 295.1573; encontrada: 295.1572.

➤ Síntesis de la 3-(3,4-dimetoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]azepina **2o**



Aceite incoloro, 78% (0.046 g, AcOEt/Hex 0.5:9.5). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.10 – 7.05 (m, 2H), 6.97 – 6.89 (m, 2H), 6.83 – 6.81 (m, 2H), 6.80 – 6.78 (m, 1H), 6.22 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.36 – 3.29 (m, 2H), 2.97 – 2.91 (m, 2H). **¹³C RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 149.3 (C), 148.5 (C), 138.2 (C), 138.1 (C), 137.6 (CH), 130.9 (C), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 126.3 (CH), 123.1 (CH), 120.0 (CH), 111.2 (CH), 110.8 (CH), 98.0 (CH), 61.2 (CH₂), 56.0 (2 x CH₃), 50.9 (CH₂), 37.8 (CH₂). **EM (IE)**, *m/z* (%): 295 (*M*⁺, 66), 152 (39), 151 (100), 115 (12), 107 (14), 86 (12), 84 (20). **EMAR (IE, *M*⁺)** calculada para C₁₉H₂₁NO₂: 295.1572; encontrada: 295.1566.

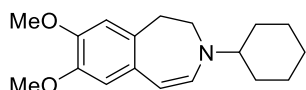
➤ Síntesis de la 3-(3,4-dimetoxifenetil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]azepina **2p**



Aceite incoloro, 82% (0.051 g, AcOEt/Hex 0.5:9.5). **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.11 – 7.02 (m, 2H), 6.96 – 6.90 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.74 – 6.68 (m, 2H), 5.99 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.44 – 3.40

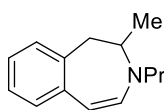
(m, 2H), 3.34 – 3.30 (m, 2H), 3.01 – 2.98 (m, 2H), 2.80 – 2.76 (m, 2H). **¹³C RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 149.0 (C), 147.7 (C), 138.4 (C), 137.8 (C), 137.0 (CH), 131.9 (C), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 126.3 (CH), 122.9 (CH), 120.9 (CH), 112.3 (CH), 111.5 (CH), 97.3 (CH), 60.1 (CH₂), 56.0 (2 x CH₃), 51.8 (CH₂), 38.2 (CH₂), 35.6 (CH₂). **EM (ESI)**, m/z (%): 310 (M⁺+1, 8), 165 (100), 150 (15), 134 (3). **EMAR (ESI, M⁺)** calculada para C₂₀H₂₄NO₂: 310.1806; encontrada: 310.1802.

➤ Síntesis de la 3-ciclohexil-7,8-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]azepina **2q**



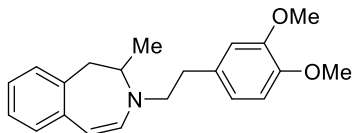
Aceite amarillo, 59% (0.034 g, AcOEt/Hex 0.5:9.5). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.57 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.06 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.40 – 3.31 (m, 2H), 2.95 – 2.89 (m, 2H), 2.89 – 2.82 (m, 1H), 1.86 – 1.77 (m, 4H), 1.65 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.47 – 1.19 (m, 5H). **¹³C RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147.3 (C), 145.0 (C), 134.9 (CH), 131.4 (C), 130.3 (C), 113.0 (CH), 111.3 (CH), 96.3 (CH), 65.8 (CH), 56.3 (CH₃), 56.0 (CH₃), 48.8 (CH₂), 38.7 (CH₂), 31.8 (2 x CH₂), 26.2 (2 x CH₂), 25.8 (CH₂). **EM (ESI)**, m/z (%): 288 (M⁺+1, 9), 221(60), 207 (29), 206 (27), 191 (14), 190 (45), 189 (100), 179 (35). **EMAR (ESI, M⁺)** calculada para C₁₈H₂₆NO₂: 288.1956; encontrada: 288.1958.

➤ Síntesis de la 2-metil-3-propil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]azepina **2r**



Aceite incoloro, 32% (0.013 g, AcOEt/Hex 0.5:9.5). **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.32 – 7.17 (m, 3H), 7.07 – 7.03 (m, 1H), 6.11 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.88 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.25 – 3.16 (m, 1H), 3.08 – 2.97 (m, 2H), 2.70 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 1.60 (sx, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). **¹³C RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 143.2 (CH), 137.8 (CH), 133.7 (C), 126.9 (C), 126.8 (CH), 123.0 (CH), 100.2 (CH), 94.1 (CH), 59.6 (CH₂), 55.3 (CH), 42.7 (CH₂), 22.9 (CH₂), 17.7 (CH₃), 11.4 (CH₃).

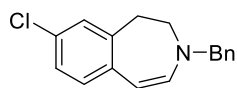
➤ Síntesis de la 3-(3,4-dimetoxifenetil)-2-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]azepina **2s**



Aceite incoloro, 48% (0.025 g, AcOEt/Hex 0.5:9.5). **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.12 – 7.08 (m, 1H), 7.04 – 6.98 (m, 2H), 6.92 – 6.88 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.76 – 6.72 (m, 2H), 5.97 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.44 (dt, *J* = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 3.29 (dt, *J* = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 14.5, 6.6 Hz, 1H), 2.85 – 2.76 (m, 4H), 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). **¹³C RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 149.0 (C), 147.7 (C), 139.3 (C), 135.3 (CH), 134.2 (C), 131.9 (C), 130.2 (CH), 127.1 (CH), 126.2 (CH), 122.7 (CH), 121.0 (CH), 112.3 (CH), 111.5 (CH), 95.9 (CH), 59.3 (CH₂), 56.0 (2 x CH₃), 55.9 (CH), 42.8 (CH₂), 36.2 (CH₂), 17.9 (CH₃). **EM (IE)**, m/z (%):

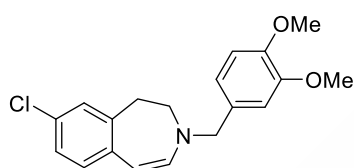
323 (M^+ , 95), 173 (62), 172 (100), 144 (40), 143 (40), 130 (28), 115 (22). **EMAR (IE, M^+)** calculada para $C_{21}H_{25}NO_2$: 323.1885; encontrada: 323.1892.

➤ Síntesis de la 3-bencil-8-cloro-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]azepina **2t**



Aceite incoloro, 48% (0.026 g, AcOEt/Hex 0.5:9.5). **1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.42 – 7.20 (m, 5H), 7.08 – 6.83 (m, 3H), 6.22 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.38 – 3.26 (m, 2H), 2.94 – 2.80 (m, 2H). **^{13}C RMN, DEPT** (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 139.5 (C), 138.1 (C), 137.9 (CH), 136.8 (C), 129.3 (CH), 128.8 (2 x CH), 128.6 (CH), 128.2 (C), 127.7 (2 x CH), 127.7 (CH), 126.2 (CH), 96.9 (CH), 61.6(CH₂), 50.9(CH₂), 37.5 (CH₂).

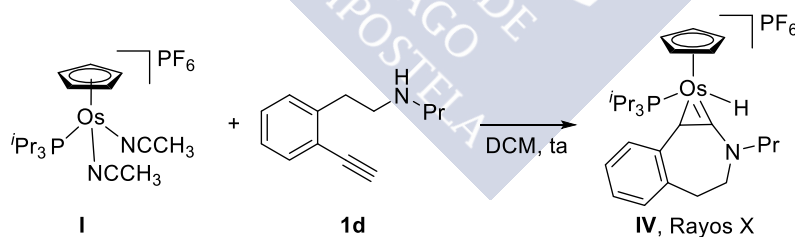
➤ Síntesis de la 8-cloro-3-(3,4-dimetoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]azepina **2u**



Aceite amarillo, 44% (0.029 g, AcOEt/Hex 0.5:9.5). **1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.08 – 6.94 (m, 2H), 6.93 – 6.90 (m, J = 2.2 Hz, 1H), 6.87 – 6.74 (m, 3H), 6.21 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.33 – 3.27 (m, 2H), 2.91 – 2.83 (m, 2H). **^{13}C RMN, DEPT** (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 149.3 (C), 148.6 (C), 139.5 (C), 137.9 (CH), 136.8 (C), 130.6 (C), 129.3 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (C), 126.2 (CH), 120.1 (CH), 111.3 (CH), 110.8 (CH), 96.9 (CH), 61.3 (CH₂), 56.1 (CH₃), 56.0 (CH₃), 50.7 (CH₂), 37.5 (CH₂).

12.4 Estudio de las reacciones estequiométricas¹⁶³

➤ Preparación de **IV**



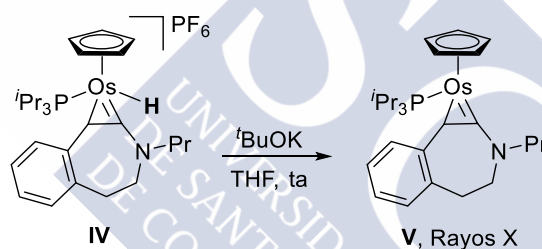
Esquema 150. Formación del osmaciclopropeno catiónico **IV**

A una suspensión de $[Os(\eta^5-C_5H_5)(CH_3CN)_2(P^tPr_3)]PF_6$ (**I**) (0.098 g, 0.15 mmol) en DCM (2 mL) se añadió **1d** (0.031 g, 0.17 mmol) y la mezcla se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente. Tras 5 h, se eliminó el disolvente y el residuo se precipitó y secó a vacío obteniéndose **IV** (0.068 g, 60%) como un sólido blanquecino. Se recogieron cristales incoloros del complejo **IV** por difusión lenta de Et_2O en una disolución concentrada del

¹⁶³ Trabajo llevado a cabo por la Dra. Cristina García Yebra.

compuesto en DCM a 5 °C. ^1H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K): δ 7.35 (m, 1H, $o\text{-CH}_{\text{arom}}$), 7.15 (m, 2H, $m\text{-CH}_{\text{arom}}$), 6.98 (m, 1H, $o'\text{-CH}_{\text{arom}}$), 5.56 (s, 5H, C_5H_5), 5.53 (s, 1H, OsCH), 4.42 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 12.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.11 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 3.66 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 12.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.98 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 1.84 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.60 (m, 3H, $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.02 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{PH}} = 14.8$ Hz, 9H, $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$), 0.96 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.90 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{PH}} = 13.8$ Hz, 9H, $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$), -13.71 (d, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 33.0$ Hz, OsH). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121.5 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) δ 26.9 (s). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75.5 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K): 207.5 (d, $^2J_{\text{CP}} = 3.2$ Hz, $\text{Os}=\text{C}$), 136.1 (s, $\text{OsCHC}_{\text{arom}}$), 134.1 (s, $o\text{-CH}_{\text{arom}}$), 133.9 (s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 131.0 (s, $o\text{-CH}_{\text{arom}}$), 126.8, 126.7 (both s, $m\text{-CH}_{\text{arom}}$), 84.6 (s, C_5H_5), 58.2 (s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 53.4 (s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 34.5 (s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 27.5 (d, $^1J_{\text{CP}} = 29.6$ Hz, $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$), 20.8 (s, $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$), 20.7 (s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 19.1 (s, $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$), 11.2 (s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), -12.7 (d, $^2J_{\text{CP}} = 4.1$ Hz, OsCH). **Análisis** calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{F}_6\text{NOsP}_2$: C, 43.37; H, 5.80; N: 1.87. encontrada: C, 42.94; H: 5.67; N: 1.80. **IR** (ATR, cm^{-1}): $\nu(\text{Os-H})$ 2271.

➤ Preparación de **V**



Esquema 151. Preparación del osmacyclopropeno neutro **V**

A una disolución de **IV** (0.04 g, 0.05 mmol) en THF (0.5 mL) se añadió KO^tBu (0.006 g, 0.5 mmol) manteniéndose la agitación 1h. Se concentró el disolvente y el residuo se extrajo con pentano (2 x 1 mL) obteniéndose una disolución naranja que se filtró sobre Celite. El filtrado se concentró a sequedad obteniéndose el complejo **V** (0.028 g, 88%) como un sólido naranja. Se obtuvieron cristales rojos del complejo **V** a partir de disoluciones de pentano, por evaporación lenta del disolvente a -15°C. ^1H RMN (300 MHz, C_6D_6 , 298 K): δ (ppm): 7.74 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 1H, $o\text{-CH}_{\text{arom}}$), 7.15 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 1H, $m\text{-CH}_{\text{arom}}$), 6.97 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 1H, $m\text{-CH}_{\text{arom}}$), 6.88 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 1H, $o'\text{-CH}_{\text{arom}}$), 4.41 (s, 5H, C_5H_5), 3.89 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.76 (d, $^3J_{\text{HH}} = 13.7$ Hz, 1H, OsCH), 3.62 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 3.27 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.07 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 2.85 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 2.44 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 1.95 (m, 3H, $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.48 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.25 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{PH}} = 12.6$ Hz, 9H, $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.01 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{PH}} = 12.3$ Hz, 9H, $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$), 0.81 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121.5 MHz, C_6D_6 ,

298 K) δ (ppm): 39.8 (s). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75.5 MHz, C_6D_6 , 298 K) δ (ppm): 214.7 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7.7$ Hz, $\text{Os}=\text{C}$), 149.6 (s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 134.5 (s, $\text{OsCHC}_{\text{arom}}$), 133.6, 128.7 (both s, $o\text{-CH}_{\text{arom}}$), 126.5, 123.1 (both s, $m\text{-CH}_{\text{arom}}$), 71.2 (s, C_5H_5), 59.2 (s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 51.3 (s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 34.6 (s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 27.0 (d, $^1J_{\text{CP}} = 24.7$ Hz, $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$), 21.2 (s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 21.1, 19.3 (both s, $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$), 11.8 (s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), -5.9 (d, $^2J_{\text{CP}} = 4.3$ Hz, OsCH). **Análisis** calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{NOsP}$: C, 53.88; H, 7.03; N: 2.33; encontrado: C, 53.63; H: 6.61; N: 2.36.

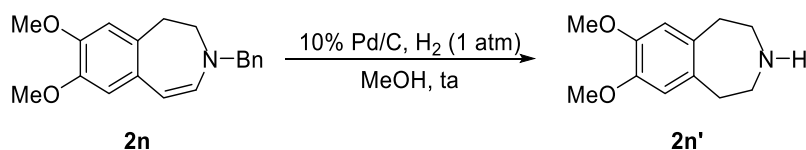
➤ Reacción de **V** con HBF_4

A una disolución del complejo **V** (0.03 g, 0.05 mmol) en CD_3CN (0.5 mL) se añadió $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.007 mL, 0.05 mmol) a temperatura ambiente. El espectro de RMN de la reacción tras 1 h mostró la formación cuantitativa de complejo catiónico **I** y la liberación de la 3-benzazepina **2d**.



12.5 Derivatización de los productos

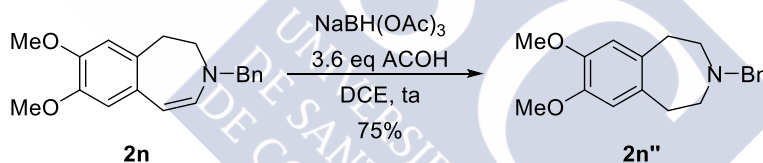
- Reducción: síntesis de la 7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*d*]azepina **2n'**



Esquema 152. Reducción de **2n** a la nor-3-benzazepina **2n'**

En un matraz seco de fondo redondo, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de H₂, se preparó una suspensión de Pd/C (0.006 g, 0.1 eq) en MeOH (1.2 mL) a la que se adicionó la 3-benzazepina **2n** (0.01 g, 0.034 mmol). Una vez finalizada la reacción (12 h), se filtró sobre celita y se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla DCM:MeOH 9:1 como eluyente para obtener **2n'** (0.006 g, 87%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.64 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.01 – 2.95 (m, 4H), 2.93 – 2.85 (m, 4H), 2.80 – 2.71 (sa, 1H).

- Reducción: síntesis de 3-bencil-7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*d*]azepina **2n''**



Esquema 153. Reducción de **2n** y obtención de **2n''**

Siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía,²⁴ en un matraz seco de fondo redondo, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de la 3-benzazepina **2n** (0.022 g, 0.073 mmol) en DCE (1 mL). A continuación, se añadieron el NaBH(OAc)₃ (0.08 g, 0.365 mmol, 5 eq) y el AcOH (0.015 mL, 0.23 mmol, 3.6 eq) manteniendo la agitación a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (2 h), se añadió una disolución acuosa 1 M de NaOH (2 mL) y se extrajo con éter (2 x 5 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 2:8 como eluyente para obtener **2n''** (0.014 g, 67%) como aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.38 – 7.19 (5, 1H), 6.60 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.62 (s, 2H), 2.87 – 2.79 (m, 4H), 2.63 – 2.58 (m, 4H). ¹³C RMN, DEPT (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 146.8 (2 x C), 138.8 (C), 134.4 (2 x C), 129.3 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.1 (CH), 113.1 (2 x CH), 63.7(CH₂), 56.2 (2 x CH₃), 55.7 (2 x CH₂), 36.4 (2 x CH₂).

II Síntesis de amidas y lactamas a través de intermediarios tipo cetena

12.6 Amidación oxidante de alquinos intermolecular

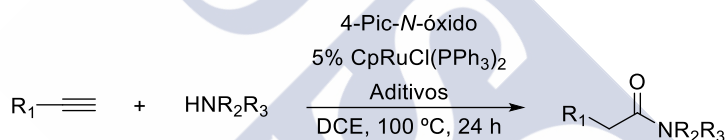
12.6.1 Síntesis de las sustancias de partida

Los alquinos y aminas empleadas en las reacciones de amidación oxidante fueron adquiridos comercialmente a excepción de la alquinilacetamida **3m**,¹⁶⁴ el alquinilcarbamato **3q**,¹⁶⁵ la inamida **3r**,¹⁶⁶ los diinos **3o**, **3p** y **24e**, el β -N-nosil **3t**, el β -aminoéster **3u** y el derivado *N*-Boc protegido de la valina,¹⁶⁷ que se prepararon según los procedimientos descritos en la bibliografía.

12.6.2 Amidación oxidante de alquinos con aminas

12.6.2.1 Procedimientos generales

Procedimientos generales para las reacciones catalizadas por Ru^{II}



Esquema 154. Esquema general para la síntesis de amidas catalizada por Ru^{II}

➤ **Procedimiento *A_{Ru}*:** en un tubo sellado provisto de barra magnética se preparó una suspensión con CpRuCl(PPh₃)₂ (0.015 g, 0.02 mmol, 0.05 eq), el *N*-óxido de la 4-picolina (0.087 g, 0.08 mmol, 2 eq) en 3 mL de DCE. A continuación, se adicionaron vía jeringa el alquino (0.4 mmol, 1 eq) y la amina (0.8 mmol, 2 eq). La mezcla resultante se mantuvo bajo agitación a 100 °C durante 24 horas. Transcurrido ese tiempo, se dejó que la mezcla alcanzase temperatura ambiente y a continuación se añadió una disolución saturada de CuSO₄ (5 mL). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 mL) y la combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de AcOEt/Hex o DCM/MeOH.

¹⁶⁴ Hong, V. H.; White, A. J. P.; Hor, T. S.; Hi, K. K. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 3943.

¹⁶⁵ Yoshida, M.; Komatsuzaki, Y.; Ihara, M. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2083.

¹⁶⁶ Zhang, X.; Zhang, Y.; Huang, J.; Hsung, R. P.; Kurtz, K. C. M.; Oppenheimer, J.; Petersen, M. E.; Sagamanova, I. K.; Shen, L.; Tracey, M. R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4170.

¹⁶⁷ Fuertes, A.; Ozores, H. L.; Amorín, M.; Granja, J. R. *Nanoscale* **2017**, 9, 748-753. Agradecemos al profesor Juan Granja (CIQUS) y al estudiante Alberto García Fuertes por su donación.

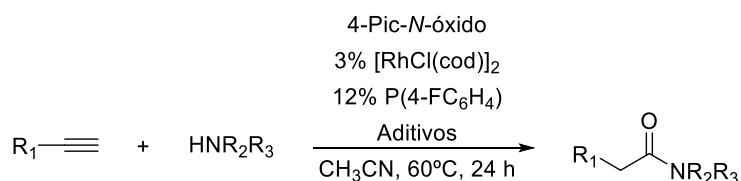
➤ **Procedimiento B_{Ru} :** en un tubo sellado provisto de barra magnética se preparó una suspensión con $CpRuCl(PPh_3)_2$ (0.015 g, 0.02 mmol, 0.05 eq), KPF_6 (0.074 g, 0.4 mmol, 1 eq), *N*-óxido de la 4-picolina (0.087 g, 0.8 mmol, 2 eq) en 3 mL de DCE. A continuación, se adicionaron vía jeringa el alquino (0.4 mmol) y la amina (0.4 mmol, 1 eq). La mezcla resultante se mantuvo bajo agitación a 100 °C durante 24 horas. Transcurrido ese tiempo, se dejó que la mezcla alcanzase temperatura ambiente y a continuación se añadió una disolución saturada de $CuSO_4$ (5 mL). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 mL) y la combinación de fases orgánicas se secó con Na_2SO_4 anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de AcOEt/Hex o DCM/MeOH.

➤ **Procedimiento $B_{Ru} + K_2CO_3$:** en un tubo sellado provisto de barra magnética se preparó una suspensión con $CpRuCl(PPh_3)_2$ (0.015 g, 0.02 mmol, 0.05 eq), KPF_6 (0.074 g, 0.4 mmol, 1 eq), el *N*-óxido de la 4-picolina (0.087 g, 0.8 mmol, 2 eq), la sal de amonio (0.4 mmol, 1 eq) y el K_2CO_3 (0.017, 0.12 mmol, 0.3 eq) en 3 mL de DCE. A continuación, se adicionó vía jeringa el alquino (0.4 mmol). La mezcla resultante se mantuvo bajo agitación a 100 °C durante 24 horas. Transcurrido ese tiempo, se dejó que la mezcla alcanzase temperatura ambiente y a continuación se añadió una disolución saturada de $CuSO_4$ (5 mL). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 mL) y la combinación de fases orgánicas se secó con Na_2SO_4 anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de AcOEt/Hex o DCM/MeOH.

➤ **Procedimiento general $B_{Ru(aq)}$:** igual que B_{Ru} empleando una mezcla H_2O/DCE en una relación 95:5.

➤ **Procedimiento general $B_{Ru(aq)} + K_2CO_3$:** igual que $B_{Ru} + K_2CO_3$ empleando una mezcla H_2O/DCE en una relación 95:5.

Procedimientos generales para las reacciones catalizadas por Rh^I



Esquema 155. Esquema general para la síntesis de amidas catalizada por Rh^I

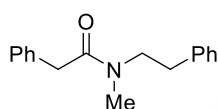
➤ **Procedimiento general A_{Rh} :** en un vial con tapa de rosca provisto de barra magnética se preparó una suspensión de $[RhCl(cod)]_2$ (3 mol%), $P(4-FC_6H_4)_3$ (12 mol%), *N*-óxido de la 4-picolina (1.2 eq) en 0.8 mL de CH_3CN . A continuación, se adicionaron vía jeringa el alquino (0.4 mmol) y la amina (1.2 eq). La mezcla resultante se mantuvo bajo agitación a 60 °C durante 24 horas. Transcurrido ese tiempo, se dejó que la mezcla alcanzase

temperatura ambiente y a continuación se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de AcOEt/Hex o DCM/MeOH.

➤ **Procedimiento general B_{Rh} :** en un vial con tapa de rosca provisto de barra magnética se preparó una suspensión de $CpRuCl(PPh_3)_2$ (3 mol%), $P(4-FC_6H_4)_3$ (12 mol%), el *N*-óxido de la 4-picolina (1.2 eq), KPF_6 (1 eq), la sal de amonio (1.2 eq) y el K_2CO_3 (0.3 eq) en 0.8 mL de CH_3CN . A continuación, se adicionó vía jeringa el alquino (0.4 mmol) y la mezcla resultante se mantuvo bajo agitación a 60 °C durante 24 horas. Transcurrido ese tiempo, se dejó que la mezcla alcanzase temperatura ambiente y a continuación se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de AcOEt/Hex o DCM/MeOH.

12.6.2.2 Amidación oxidante de alquinos con aminas secundarias

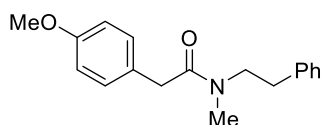
➤ Síntesis de la *N*-metil-*N*-fenetil-2-fenilacetamida **5aa**¹⁶⁸



Procedimiento A_{Rh} : sólido ocre, 96% (0.097 g; AcOEt/Hex 4:6). ¹H

RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): mezcla de rotámeros; mayoritario: 7.38 – 7.02 (m, 10 H), 3.68 (s, 2H), 3.60 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.83 (m, 5H); rotámero minoritario: 7.38 – 7.02 (m, 10 H), 3.49 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.72 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H). ¹³C **RMN, DEPT** (126 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): mezcla de rotámeros, 171.0 (CO), 170.8 (CO), 139.1 (C), 138.2 (C), 135.3 (C), 135.0 (C), 128.9 (CH), 128.8 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.5 (CH), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 52.0 (CH₂), 50.1 (CH₂), 41.3 (CH₂), 40.6 (CH₂), 36.6 (CH₃), 34.7 (CH₂), 33.7 (CH₂), 33.6 (CH₃). **EM (IQ)**, m/z (%): 254 (M+1, 100).

➤ Síntesis de la *N*-metil-*N*-fenetil-2-(4-metoxifenil)acetamida **5ba**¹⁶⁹



Procedimiento A_{Rh} : aceite marrón, 88% (0.1 g; AcOEt/Hex

4:6). ¹H **RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): mezcla de rotámeros: 7.32 (td, $J = 7.1, 6.2, 1.4$ Hz, 2H), 7.26 (ddt, $J = 8.9, 7.1, 2.0$ Hz, 3H), 7.23 – 7.16 (m, 3H), 7.16 – 7.09 (m, 4H), 7.09 – 7.05 (m, 2H), 6.88 – 6.82 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.62 – 3.58 (m, 2H), 3.51 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.86 – 2.82 (m, 1H), 2.75 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H). ¹³C **RMN, DEPT** (126 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 171.4 (CO), 171.2 (CO), 158.4 (C), 158.4 (C), 139.2 (C), 138.3 (C), 129.9 (2 x CH), 129.9 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 127.3 (C), 127.1 (C), 126.8 (2 x CH), 126.3 (2 x CH), 114.1 (2 x CH), 114.1 (2 x

¹⁶⁸ Chen, C.; Zhang, Y.; Hong, S. H. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 10005.

¹⁶⁹ Pintori, D. G.; Greaney, M. F.; *Org. Lett.* **2011**, 13, 5713.

CH), 55.3 (2 x CH₃), 52.0 (CH₂), 50.2 (CH₂), 40.4 (CH₂), 39.7 (CH₂), 36.6 (CH₃), 34.8 (CH₂), 33.7 (CH₂), 33.7 (CH₃). **EM (IQ)**, m/z (%): 284 (M+1, 100).

➤ Síntesis de la *N*-metil-*N*,2-difenilacetamida **5ab**¹⁷⁰

Procedimiento B_{Rn}: aceite amarillo 99% (0.089 g; AcOEt/Hex 3:7). **¹H** RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.44 – 7.30 (m, 3H), 7.20 (m, 3H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 7.09 – 7.03 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.27 (s, 3H). **¹³C RMN**, **DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.9 (CO), 143.9 (C), 135.4 (C), 129.7 (2 x CH), 129.0 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.9 (CH), 127.6 (2 x CH), 126.5 (CH), 40.89 (CH₂), 37.5 (CH₃). **EM (IQ)**, m/z (%): 226 (M+1, 100). **EMAR (IQ, M⁺+1)** calculada para C₁₅H₁₆NO: 226.1226; encontrada: 226.1226.

➤ Síntesis de la 2-(4-metoxifenil)-*N*-metil-*N*-fenilacetamida **5bb**¹⁷¹

Procedimiento A_{Rn}: aceite marrón 92% (0.094 g; AcOEt/Hex 4:6). **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.42 – 7.32 (m, 3H), 7.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 3.27 (s, 3H). **¹³C RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.5 (CO), 158.4, 144.2, 130.2, 129.8, 128.0, 127.8, 113.87, 55.4, 40.1, 37.7. **EM (IQ)**, m/z (%): 256 (M+1, 100).

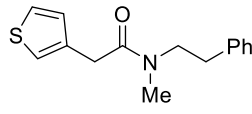
➤ Síntesis de la *N*-metil-*N*-fenetil-2-(4-fluorofenil)acetamida **5ca**

Procedimiento A_{Rn}: aceite amarillo 63% (0.068 g; AcOEt/Hex 4:6). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): mezcla de rotámeros: 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.11 (m, 3H), 7.22 – 7.16 (m, 7H), 7.11 – 7.05 (m, 2H), 7.03 – 6.94 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.65 – 3.60 (m, 2H), 3.54 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.88 – 2.84 (m, 2H), 2.80 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H). **¹³C RMN**, **DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): Mezcla de rotámeros: 170.9 (CO), 170.7 (CO), 161.8 (d, *J* = 244.8 Hz, 2 x C), 139.1 (C), 138.2 (C), 131.0 (d, *J* = 3.0 Hz, C), 130.8 (d, *J* = 3.0 Hz, C), 130.5 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 x CH), 130.5 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 x CH), 128.9 (4 x CH), 128.9 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 126.9 (CH), 126.4 (CH), 115.5 (d, *J* = 21.4 Hz, 2 x CH), 115.4 (d, *J* = 21.4 Hz, 2 x CH), 52.0 (CH₂), 50.1 (CH₂), 40.3 (CH₂), 39.4 (CH₂), 36.5 (CH₃), 34.8 (CH₂), 33.7 (CH₂), 33.7 (CH₃). **EM (IQ)**, m/z (%): 272 (M+1, 100). **EMAR (IQ, M⁺+1)**, m/z calculada para C₁₇H₁₉FNO: 272.1445; encontrada: 272.1445.

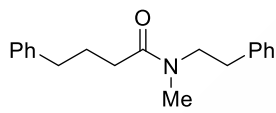
¹⁷⁰ Franckevičius, V.; Cuthbertson, J. D.; Pickworth, M.; Pugh, D. S.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4264.

¹⁷¹ Li, Y.; Ma, L.; Jia, F.; Li, Z. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5638.

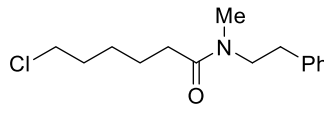
➤ Síntesis de la *N*-metil-*N*-fenetil-2-(tiofen-3-il)acetamida **5da**

 *Procedimiento* A_{Rd} : aceite amarillo 70% (0.073 g; AcOEt/Hex 1:1). **$^1\text{H RMN}$** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): mezcla de rotámeros: 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 5H), 7.23 – 7.17 (m, 3H), 7.14 – 7.10 (m, 2H), 7.02 – 7.00 (m, 2H), 7.00 – 6.98 (m, 1H), 6.95 (dd, $J = 4.9, 1.3$ Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.5 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.5 (s, 2H), 3.0 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.87 – 2.85 (m, 2H), 2.77 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H). **$^{13}\text{C RMN}$, DEPT** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.6 (CO), 170.4 (CO), 139.1 (C), 138.2 (C), 135.1 (C), 134.8 (C), 128.9 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 126.8 (CH), 126.3 (CH), 125.8 (CH), 122.0 (CH), 122.0 (2 x CH), 52.1 (CH_2), 50.0 (CH_2), 36.5 (CH_3), 36.1 (CH_2), 35.3 (CH_2), 34.8 (CH_2), 33.7 (CH_2), 33.6 (CH_3). **EM (IQ)**, m/z (%): 260 ($M+1$, 100). **EMAR (IQ, M^++1)**, m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NOS}$: 260.1104; encontrada: 260.1104.

➤ Síntesis de la *N*-metil-*N*-fenetil-4-fenilbutanamida **5ea**

 *Procedimiento* A_{Rd} : aceite amarillo 66% (0.073 g; AcOEt/Hex 3:7). **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): mezcla de rotámeros: 7.34 – 7.12 (m, 19H), 7.11 – 7.01 (m, 2H), 3.59 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.88 – 2.73 (m, 7H), 2.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.57 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.92 – 1.82 (m, 2H). **$^{13}\text{C RMN}$, DEPT** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): mezcla de rotámeros: 172.7 (CO), 172.4 (CO), 141.8 (2 x C), 139.2 (C), 138.2 (C), 128.8 (2 x CH), 128.7 (4 x CH), 128.5 (6 x CH), 128.3 (4 x CH), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 125.8 (2 x CH), 51.6 (CH_2), 49.9 (CH_2), 36.0 (CH_3), 35.3 (CH_2), 35.3 (CH_2), 34.8 (CH_2), 33.8 (CH_2), 33.5 (CH_3), 32.6 (CH_2), 31.8 (CH_2), 26.6 (CH_2), 26.4 (CH_2). **EM (IQ)**, m/z (%): 282 ($M+1$, 100). **EMAR (IQ, M^++1)**, m/z calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}$: 282.1851; encontrada: 282.1852.

➤ Síntesis de la *N*-metil-*N*-fenetil-6-clorohexanamida **5fa**

 *Procedimiento* A_{Rd} : aceite amarillo 67% (0.072 g; AcOEt/Hex 1:1). **$^1\text{H RMN}$** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): mezcla de rotámeros: 7.36 – 7.26 (m, 4H), 7.26 – 7.19 (m, 4H), 7.17 – 7.14 (m, 2H), 3.61 – 3.49 (m, 8H), 2.96 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.84 (td, $J = 7.2, 2.3$ Hz, 4H), 2.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.84 – 1.77 (m, 2H), 1.76 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.62 (m, 2H), 1.56 – 1.42 (m, 4H), 1.39 – 1.30 (m, 2H). **$^{13}\text{C RMN}$, DEPT** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): mezcla de rotámeros: 172.8 (CO), 172.6 (CO), 139.2 (C), 138.3 (C), 128.9 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 126.8 (2 x CH), 126.3 (2 x CH), 51.6 (CH_2), 50.0 (CH_2), 45.0 (CH_2), 45.0 (CH_2), 36.1 (CH_3), 34.9 (CH_2), 33.9 (CH_2), 33.6 (CH_3), 33.4 (CH_2), 32.5 (CH_2), 32.5 (CH_2), 32.5 (CH_2), 32.4 (CH_2), 26.7 (CH_2), 24.4 (CH_2), 24.3 (CH_2). **EM (IQ)**,

m/z (%): 268 (M+1, 100), 232 (6). **EMAR (IQ, M⁺+1)**, m/z calculada para C₁₅H₂₃ClNO: 268.1462; encontrada: 268.1463.

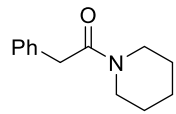
➤ Síntesis de la N-metil-N-fenetil-3-(benciloxi)propanamida **5ga**

Procedimiento A_{Ri}: aceite marrón 73% (0.087 g; AcOEt/Hex 4:6). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): mezcla de rotámeros: 7.38 – 7.28 (m, 14H), 7.27 – 7.20 (m, 4H), 7.18 – 7.15 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.85 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.64 – 3.59 (m, 2H), 3.59 – 3.52 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.86 (td, J = 7.6, 3.1 Hz, 4H), 2.65 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 6.8 Hz, 2H). **¹³C RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): mezcla de rotámeros: 171.0 (CO), 170.8 (CO), 139.3 (C), 138.4 (C), 138.4 (C), 138.3 (C), 129.0 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 126.8 (CH), 126.4 (CH), 73.5 (CH₂), 73.4 (CH₂), 66.9 (CH₂), 66.7 (CH₂), 51.9 (CH₂), 50.1 (CH₂), 36.3 (CH₃), 35.0 (CH₂), 34.2 (CH₂), 33.9 (CH₂), 33.7 (CH₃), 33.4 (CH₂). **EM (IQ)**, m/z (%): 298 (M+1, 100).

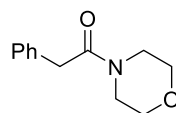
➤ Síntesis de la N-metil-N-fenetil-2-(ciclohex-1-en-1-il)acetamida **5ha**

Procedimiento A_{Ri}: semisólido amarillo 61% (0.063 g; AcOEt/Hex 4:6). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): mezcla de rotámeros: 7.34 – 7.17 (m, 16H), 7.15 (ddd, J = 7.4, 3.2, 2.0 Hz, 4H), 5.68 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.45 – 5.38 (m, 2H), 3.67 – 3.46 (m, 9H), 2.99 – 2.95 (m, 7H), 2.90 (s, 3H), 2.89 – 2.87 (m, 5H), 2.86 – 2.78 (m, 8H), 2.40 – 2.32 (m, 4H), 2.20 – 2.1 (m, 2H), 2.14 – 2.09 (m, 2H), 2.05 – 1.99 (m, 4H), 1.98 – 1.87 (m, 4H), 1.68 – 1.52 (m, 20H). **¹³C RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): mezcla de rotámeros: 171.2 (CO), 171.1 (CO), 168.7 (CO), 168.4 (CO), 152.4 (C), 152.3 (C), 139.3 (C), 139.2 (C), 138.5 (C), 138.4 (C), 132.4 (C), 131.9 (C), 128.9 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 126.3 (CH), 124.2 (CH), 124.2 (CH), 115.5 (CH), 115.1 (CH), 52.3 (CH₂), 52.0 (CH₂), 49.9 (CH₂), 49.1 (CH₂), 43.7 (CH₂), 43.0 (CH₂), 37.0 (CH₂), 37.0 (CH₂), 36.7 (CH₃), 36.4 (CH₃), 35.1 (CH₂), 35.0 (CH₂), 33.8 (CH₂), 33.8 (CH₂), 33.5 (CH₃), 33.0 (CH₃), 30.6 (CH₂), 30.5 (CH₂), 28.6 (CH₂), 28.6 (CH₂), 28.4 (CH₂), 28.4 (CH₂), 27.6 (CH₂), 27.6 (CH₂), 26.3 (CH₂), 26.3 (CH₂), 25.4 (CH₂), 25.3 (CH₂), 22.8 (CH₂), 22.8 (CH₂), 22.2 (CH₂), 22.2 (CH₂). **EM (IQ)**, m/z (%): 258 (M+1, 100), 198 (2). **EMAR (IQ, M⁺+1)**, m/z calculada para C₁₇H₂₄NO: 258.1852; encontrada: 258.1852.

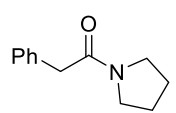
➤ Síntesis de la 2-fenil-1-(piperidin-1-il)etan-1-ona **5ac**¹⁷²

 *Procedimiento B_{Rd}*: aceite amarillo 85% (0.069 g; AcOEt/Hex 1:1). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.38 – 7.18 (m, 5H), 3.73 (s, 2H), 3.57 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.60 – 1.46 (m, 4H), 1.35 (q, *J* = 5.5 Hz, 1H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.3 (CO), 135.5 (C), 128.7 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 126.7 (CH), 47.3 (CH₂), 42.9 (CH₂), 41.3 (CH₂), 26.2 (CH₂), 25.6 (CH₂), 24.5 (CH₂). **EM (IQ)**, *m/z* (%): 204 (M+1, 100).

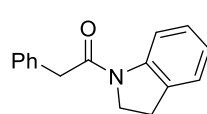
➤ Síntesis de la 1-morfolino-2-feniletan-1-ona **5ad**¹⁷⁵

 *Procedimiento A_{Rd}*: sólido blanquecino 98% (0.08 g; AcOEt/Hex 1:1). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.50 – 3.41 (m, 4H). **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.7 (CO), 134.8 (C), 128.9 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 127.0 (CH), 66.8 (CH₂), 66.5 (CH₂), 46.6 (CH₂), 42.2 (CH₂), 40.9 (CH₂). **EM (IQ)**, *m/z* (%): 206 (M+1, 100). **Pf**: 60-63 °C.

➤ Síntesis de la 2-fenil-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona **5ae**¹⁷³

 *Procedimiento B_{Rd}*: aceite amarillo 85% (0.065 g; AcOEt/Hex 4:6). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.33 – 7.26 (m, 4H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.49 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.42 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.91 (qd, *J* = 6.7, 1.1 Hz, 1H), 1.83 (qd, *J* = 6.7, 1.1 Hz, 1H). **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.7 (CO), 135.1 (C), 129.1 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 126.8 (CH), 47.0 (CH₂), 46.1 (CH₂), 42.4 (CH₂), 26.3 (CH₂), 24.5 (CH₂). **EM (IQ)**, *m/z* (%): 190 (M+1, 100).

➤ Síntesis de la 1-(indolin-1-il)-2-feniletan-1-ona **5af**¹⁷⁴

 *Procedimiento A_{Rd}*: sólido marrón 99% (0.094 g; AcOEt/Hex 2:8). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.41 – 7.26 (m, 5H), 7.25 – 7.16 (m, 2H), 7.08 – 7.01 (m, 1H), 4.04 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.15 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H). **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.1 (CO), 143.1 (C), 134.3 (C), 131.2 (C), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 127.5 (CH), 127.0 (CH), 124.5 (CH), 123.8 (CH), 117.1 (CH), 48.2 (CH₂), 43.5 (CH₂), 28.0 (CH₂). **EM (IQ)**, *m/z* (%): 238 (M+1,

¹⁷² Allen, A. D.; Andraos, J.; Tidwell, T. T.; Vukovic, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 679.

¹⁷³ Bai, J.; Zambrón, B. K.; Voguel, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 604.

¹⁷⁴ Wang, Z.; Wan, W.; Jiang, H.; Hao, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9364.

100). **EMAR (IQ, M⁺+1)** calculada para C₁₆H₁₆NO: 238.1227; encontrada: 238.1226. **Pf**: 104-106 °C.

➤ Síntesis de la *N*-metoxi-*N*-metil-2-fenilacetamida **5ag**¹⁷⁵

Procedimiento B_{Rt} + K₂CO₃: aceite amarillo 96% (0.097 g, AcOEt/Hex 1:1). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.32 – 7.28 (m, 4H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.19 (s, 3H). **¹³C RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.5 (CO), 135.04 (C), 129.4 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 126.9 (CH), 61.4 (CH₃), 39.5 (CH₂), 32.3 (CH₃). **EM (IQ)**, m/z (%): 180 (M+1, 100).

➤ Síntesis de la *N,N*-dibencil-4-fenilbutanamida **5eh**

Procedimiento A_{Rt}: sólido blanco 76% (0.104 g, AcOEt/Hex 3:7). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.38 – 6.72 (m, 15H), 4.52 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.97 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.3 (C=O), 141.8 (C), 137.6 (C), 136.7 (C), 129.0 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 126.5 (2 x CH), 126.0 (CH), 50.0 (CH₂), 48.3 (CH₂), 35.3 (CH₂), 32.5 (CH₂), 26.9 (CH₂). **EM (IQ)**, m/z (%): 344 (M+1, 100).

12.6.2.3 Amidación oxidante de alquinos con aminas primarias

➤ Síntesis de la *N*-fenetil-2-fenilacetamida **6ai**¹⁷⁶

Procedimiento B_{Rt}: sólido amarillo 99% (0.095 g, AcOEt/Hex 4:6). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 7.06 – 7.02 (m, 1H), 5.52 (sa, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.47 (c, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H). **¹³C RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.1 (CO), 138.7 (C), 134.9 (C), 129.5 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 127.4 (CH), 126.5 (CH), 43.9 (CH₂), 40.8 (CH₂), 35.5 (CH₂). **EM (IQ)**, m/z (%): 240 (M+1, 100). **Pf**: 92-94 °C.

➤ Síntesis de la *N*-bencil-2-fenilacetamida **6aj**¹⁷⁷

Procedimiento B_{Rt}: cristales anaranjados 96% (0.086 g, AcOEt/Hex 4:6). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 5H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 5.95 (sa, 1H), 4.42 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.63 (s,

¹⁷⁵ Gupta, M. K.; Li, Z.; Snowden, T. S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1602.

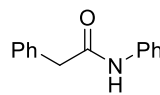
¹⁷⁶ Kumar, S.; Sharmna, R.; Garcia, M.; Kamel, J.; McCarthy, C.; Muth, A.; Phanstiel IV, O. J. *Org. Chem.* **2012**, *77*, 10835.

¹⁷⁷ Ignatenko, V. A.; Deligonul, N.; Viswanathan, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3594.

2H). **¹³C RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.0 (CO), 138.3 (C), 134.9 (C), 129.4 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 127.6 (2 x CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 43.8 (CH₂), 43.6 (CH₂). **EM (IQ)**, m/z (%): 226 (M+1, 100). **Pf**: 116-119 °C.

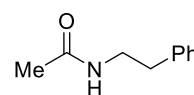
➤ Síntesis de la *N*,2-difenilacetamida **6ak**¹⁷⁸

Procedimiento B_{Rd}: sólido blanquecino 98% (0.082 g; AcOEt/Hex 2:8).

 **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.77 (sa, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36 – 7.22 (m, 7H), 7.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H). **¹³C RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.6 (CO), 137.9 (C), 134.7 (C), 129.5 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 127.5 (CH), 124.5 (CH), 120.1 (2 x CH), 44.6 (CH₂). **EM (IQ)**, m/z (%): 212 (M+1, 100). **Pf**: 111-114 °C.

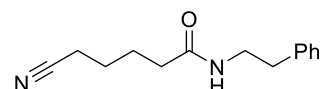
➤ Síntesis de la *N*-fenetilacetamida **6ii**¹⁷⁹

Procedimiento B_{Rd}: polvo blanco 97% (0.063g; AcOEt/Hex 7:3). **¹H**

 **RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.23 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.16 (m, 2H), 5.96 (sa, 1H), 3.52 – 3.44 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.91 (s, 3H). **¹³C RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.4 (CO), 139.0 (C), 128.8 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 126.5 (CH), 40.8 (CH₂), 35.6 (CH₂), 23.2 (CH₃). **EM (IQ)**, m/z (%): 164 (M+1, 100). **Pf**: 42-45 °C.

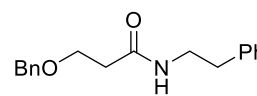
➤ Síntesis de la 5-ciano-*N*-fenetilpentanamida **6ji**

Procedimiento B_{Rd}: aceite incoloro 97% (0.089 g,

 AcOEt/Hex 8:2). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.32 (dd, *J* = 7.9, 6.4 Hz, 2H), 7.25 – 7.16 (m, 2H), 5.40 (sa, 1H), 3.54 (c, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.34 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.17 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.85 – 1.58 (m, 4H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.1 (CO), 138.8 (C), 128.6 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 126.4 (CH), 119.6 (C), 40.5 (CH₂), 35.5 (CH₂), 35.3 (CH₂), 24.7 (CH₂), 24.5 (CH₂), 16.8 (CH₂). **EM (IQ)**, m/z (%): 231 (M+1, 100). **EMAR (IQ, M⁺+1)** calculada para C₁₄H₁₉N₂O: 231.1491; encontrada: 231.1492.

➤ Síntesis de la *N*-fenetil-4-(benciloxi)butanamida **6ki**

Procedimiento B_{Rd}: semisólido marrón 81% (0.091 g;

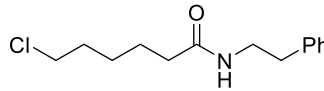
 AcOEt/Hex 4:6). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.45 – 7.14 (m, 10H), 6.44 (sa, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.70 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.52 (c,

¹⁷⁸ Huang, H.; Jiang, Z.-T.; Wu, Y.; Gan, C.-Y.; Li, J.-M.; Xiang, S.-K.; Feng, C.; Wang, B.-Q.; Yang, W.-T. *Synlett* **2016**, 27, 951.

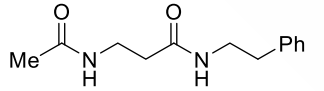
¹⁷⁹ Rao, S. N.; Mohan, D. C.; Adimurthy, S. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1496.

$J = 6.9$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H). **^{13}C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.5 (CO), 139.0 (C), 137.7 (C), 128.8 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 127.8 (CH), 127.8 (2 x CH), 126.4 (CH), 73.2 (CH_2), 66.3 (CH_2), 40.5 (CH_2), 37.1 (CH_2), 35.6 (CH_2). **EM (IQ)**, m/z (%): 284 (M+1, 100), 194 (13), 176 (7). **EMAR (IQ, $\text{M}^+ + 1$)** calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_2$: 284.1645; encontrada: 284.1645.

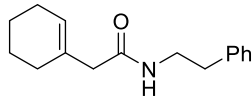
➤ Síntesis de la *N*-fenetil-6-clorohexanamida **6li**

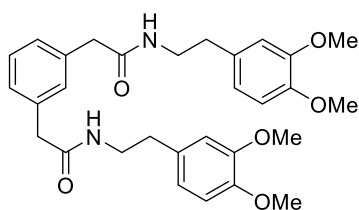
 *Procedimiento* B_{Rit} : sólido blanquecino 96% (0.097 g; AcOEt/Hex 3:7). **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.10 (m, 3H), 5.91 (sa, 1H), 3.47 (td, $J = 6.6, 5.3$ Hz, 4H), 2.79 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.11 (dd, $J = 8.1, 6.6$ Hz, 2H), 1.73 (dc, $J = 8.1, 6.6$ Hz, 2H), 1.67 – 1.50 (m, 2H), 1.47 – 1.30 (m, 2H). **^{13}C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.8 (CO), 138.9 (C), 128.7 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 126.4 (CH), 44.8 (CH_2), 40.5 (CH_2), 36.4 (CH_2), 35.7 (CH_2), 32.3 (CH_2), 26.4 (CH_2), 24.9 (CH_2). **EM (IQ)**, m/z (%): 254 (M+1, 100), 218 (7). **EMAR (IQ, $\text{M}^+ + 1$)** calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{ClNO}$: 254.1307; encontrada: 254.1306. **Pf**: 51-53 °C.

➤ Síntesis de la *N*-fenetil-3-acetamidopropanamida **6mi**

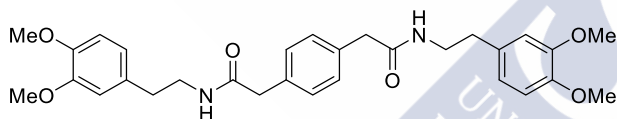
 *Procedimiento* B_{Rit} : sólido blanquecino 99% (0.093 g, DCM/MeOH 9:1). **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.33 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.12 (m, 3H), 6.57 (sa, 1H), 6.22 (sa, 1H), 3.56 – 3.36 (m, 4H), 2.79 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.39 – 2.28 (m, 2H), 1.90 (s, 3H). **^{13}C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.8 (CO), 170.7 (CO), 138.8 (C), 128.8 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 126.6 (CH), 40.7 (CH_2), 35.6 (CH_2), 35.5 (2 x CH_2), 23.3 (CH_3). **EM (IQ)**, m/z (%): 235 (M+1, 100), 193 (7). **EMAR (IQ, $\text{M}^+ + 1$)** calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$: 235.1442; encontrada: 235.1441. **Pf**: 157-160 °C.

➤ Síntesis de la *N*-fenetil-2-(ciclohex-1-en-1-il)acetamida **6ni**

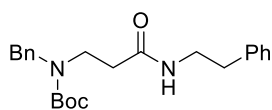
 *Procedimiento* B_{Rit} : sólido amarillento 62% (0.06 g, AcOEt/Hex 4:6). **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.33 – 7.22 (m, 2H), 7.18 (dd, $J = 9.1, 7.4$ Hz, 3H), 5.81 (sa, 1H), 5.50 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.50 (c, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.85 – 2.67 (m, 4H), 1.98 – 1.93 (m, 2H), 1.85 (t, $J = 3.4$ Hz, 2H), 1.59 – 1.43 (m, 4H). **^{13}C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.0 (CO), 138.9 (C), 132.8 (C), 128.8 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 127.0 (CH), 126.6 (CH), 46.3 (CH_2), 40.4 (CH_2), 35.6 (CH_2), 28.4 (CH_2), 25.3 (CH_2), 22.7 (CH_2), 21.9 (CH_2). **EM (IQ)**, m/z (%): 244 (M+1, 100). **EMAR (IQ, $\text{M}^+ + 1$)** calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}$: 244.1698; encontrada: 244.1696. **Pf**: 69-71 °C.

➤ Síntesis de la bis(*N*-(3,4-dimetoxifenetil)-2,2'-(1,3-fenilen)acetamida) **6ol**

Se siguió el *Procedimiento B_{Ru}* con pequeñas modificaciones: $\text{CpRuCl(PPh}_3)_2$ (0.022 g, 0.03 mmol, 0.1 eq), KPF_6 (0.055 g, 0.3 mmol, 1 eq), *N*-óxido (0.130 g, 1.2 mmol, 4 eq), homoveratrilamina **4l** (0.1 mL, 0.6 mmol, 2 eq) y el 1,3-dietinilbenceno **3o** (0.038 g, 0.3 mmol, 1 eq) en 3 mL de DCE. Se obtuvo **6ol** como un sólido blanco en un 85% (0.133 g, AcOEt). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.31 – 7.17 (m, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.67 – 6.55 (m, 4H), 5.67 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.81 (s, 6H), 3.47 – 3.41 (m, 8H), 2.70 (t, J = 7.0 Hz, 4H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.8 (2 x CO), 149.0 (2 x C), 147.6 (2 x C), 135.6 (2 x C), 131.3 (2 x C), 130.4 (CH), 129.4 (CH), 128.2 (2 x CH), 120.7 (2 x CH), 111.9 (2 x CH), 111.4 (2 x CH), 56.0 (2 x CH_3), 55.9 (2 x CH_3), 43.5 (2 x CH_2), 40.9 (2 x CH_2), 35.1 (2 x CH_2). **EM (IQ)**, m/z (%): 521 ($M+1$, 100), 357 (2), 182 (1). **EMAR (IQ, M^++1)** calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6$: 521.2643; encontrada: 521.2646. **Pf**: 147-149 °C.

➤ Síntesis de la bis(*N*-(3,4-dimetoxifenetil)-2,2'-(1,4-fenilen)acetamida) **6pl**

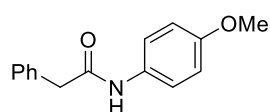
Se siguió el *Procedimiento B_{Ru}* con pequeñas modificaciones: $\text{CpRuCl(PPh}_3)_2$ (0.022 g, 0.03 mmol, 0.1 eq), KPF_6 (0.055 g, 0.3 mmol, 1 eq), *N*-óxido (0.130 g, 1.2 mmol, 4 eq), la homoveratrilamina **4l** (0.1 mL, 0.6 mmol, 2 eq) y el 1,4-dietinilbenceno **3p** (0.038 g, 0.3 mmol, 1 eq) en 3 mL de DCE. Se obtuvo **6pl** como un sólido blanco en un 83% (0.129 g; AcOEt). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.13 (s, 4H), 6.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 6.59 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 2H), 5.44 (sa, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.82 (s, 6H), 3.49 (s, 4H), 3.46 (c, J = 7.0 Hz, 4H), 2.70 (t, J = 7.0 Hz, 4H). **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.8 (2 x CO), 149.2 (2 x C), 147.8 (2 x C), 134.0 (2 x C), 131.3 (2 x C), 130.0 (4 x CH), 120.8 (2 x CH), 112.0 (2 x CH), 111.5 (2 x CH), 56.10 (2 x CH_3), 56.0 (2 x CH_3), 43.5 (2 x CH_2), 41.0 (2 x CH_2), 35.2 (2 x CH_2). **EM (IQ)**, m/z (%): 521 ($M+1$, 100), 357 (1), 210 (2). **EMAR (IQ, M^++1)** calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6$: 521.2644; encontrada: 521.2646. **Pf**: 184-187 °C.

➤ Síntesis del bencil(3-oxo-3-(fenetilamino)propil)carbamato de *tert*-butilo **6qi**

Se siguió el *Procedimiento B_{Ru}* con pequeñas modificaciones: $\text{CpRuCl(PPh}_3)_2$ (0.007 g, 0.01 mmol, 0.05 eq), KPF_6 (0.037 g, 0.2 mmol, 1 eq), *N*-óxido (0.044 g, 0.4 mmol, 2 eq), la fenetilamina **4i** (0.025 mL, 0.2 mmol, 1 eq) y el *tert*-butil bencil(prop-2-in-1-il)carbamato **3q** (0.046 mL, 0.2 mmol, 1 eq) en 1.5 mL de DCE. Se obtuvo **6qi** como un aceite amarillo en un 53% (0.081

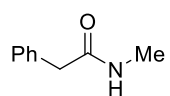
g; AcOEt/Hex 4:6). **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.32 – 7.14 (m, 10H), 6.22 (sa, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.47 (c, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.48 – 2.24 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). **¹³C RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.9 (CO), 156.0 (CO), 139.0 (C), 138.4 (C), 128.8 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 126.6 (2 x CH), 80.3 (C), 51.1 (CH₂), 43.5 (CH₂), 40.8 (CH₂), 35.8 (CH₂), 28.6 (3 x CH₃). **EM (IQ)**, *m/z* (%): 383 (M+1, 39), 327 (13), 295 (11), 284 (28), 283 (100), 177 (11), 176 (68). **EMAR (IQ, M⁺+1)** calculada para C₂₃H₃₁N₂O₃: 383.2330; encontrada: 383.2329.

➤ Síntesis de la *N*-(4-metoxifenil)-2-fenilacetamida **6am**¹⁸⁰



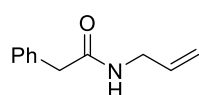
Procedimiento B_{Ru}: agujas incoloras 95% (0.09 g, AcOEt/Hex 3:7). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.32 (td, *J* = 7.2, 1.9 Hz, 5H), 7.16 (sa, 1H), 6.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 2H). **¹³C RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.1 (CO), 156.6 (C), 134.8 (C), 130.9 (C), 129.6 (2 x CH), 129.3 (2 x CH), 127.7 (CH), 121.9 (2 x CH), 114.2 (2 x CH), 55.6 (CH₃), 44.7 (CH₂). **EM (IQ)**, *m/z* (%): 242 (M+1, 100). **Pf**: 120-123 °C.

➤ Síntesis de la *N*-metil-2-fenilacetamida **6an**¹⁸¹



Procedimiento B_{Ru} + K₂CO₃: aceite amarillo 84% (0.051 g; AcOEt). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.39 – 7.20 (m, 5H), 5.51 (sa, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.74 (d, *J* = 4.9, 3H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.8 (CO), 135.1 (C), 129.6 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 127.5 (CH), 43.8 (CH₂), 26.6 (CH₃). **EM (IQ)**, *m/z* (%): 150 (M+1, 100).

➤ Síntesis de la *N*-alil-2-fenilacetamida **6ao**¹⁸²



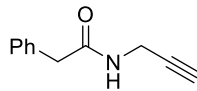
Procedimiento B_{Ru}: aceite amarillo 53% (0.037 g; AcOEt/Hex 1:1). **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 3H), 5.74 (ddt, *J* = 16.3, 10.8, 5.6 Hz, 1H), 5.47 (sa, 1H), 5.06 – 4.98 (m, 2H), 3.81 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H). **¹³C RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.9 (CO), 135.0 (C), 134.2 (CH), 129.6 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 127.5 (CH), 116.2 (CH₂), 44.0 (CH₂), 42.0 (CH₂). **EM (IQ)**, *m/z* (%): 176 (M+1, 100). **Pf**: 56-58 °C.

¹⁸⁰ Dev, D.; Palakurthy, N. B.; Thalluri, K.; Chandra, J.; Mandal, B. J. *Org. Chem.* **2014**, 79, 5420.

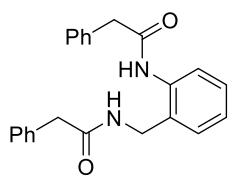
¹⁸¹ Pintori, D. G.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5713.

¹⁸² Thiedemann, B.; Schmitz, C. M. L.; Staubitz, A. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 10284.

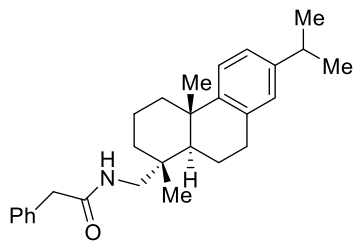
➤ Síntesis de la *N*-(prop-2-in-1-il)-2-fenilacetamida **6ap**¹⁸³

Procedimiento B_{Ru}: sólido amarillento 75% (0.052 g; AcOEt/Hex 4:6).  **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 5.70 (sa, 1H), 4.03 (dd, *J* = 5.4, 2.6 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.20 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H). **¹³C RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.7 (CO), 134.5 (C), 129.6 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 127.6 (CH), 79.5 (C), 71.7 (CH), 43.6 (CH₂), 29.4 (CH₂). **EM (IQ)**, *m/z* (%): 174 (M+1, 100). **Pf**: 74-77 °C.

➤ Síntesis de la *N*-(2-(2-fenilacetamido)bencil)-2-fenilacetamida **6aq**

Se siguió el *Procedimiento B_{Ru}* con pequeñas modificaciones:  CpRuCl(PPh₃)₂ (0.015 g, 0.02 mmol, 0.05 eq), KPF₆ (0.074 g, 0.4 mmol, 1 eq), *N*-óxido (0.087 g, 0.8 mmol, 2 eq), la 2-(aminometil)anilina **4q** (0.03 mL, 0.4 mmol, 1 eq) y el fenilacetileno **3a** (0.088 mL, 0.8 mmol, 2 eq) en 3 mL de DCE. Se obtuvo **6aq** como un sólido amarillo en un 99% (0.093 g; AcOEt/Hex 1:1). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.91 (sa, 1H), 8.67 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (dt, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 8H), 7.22 – 7.14 (m, 4H), 7.07 – 7.01 (m, 1H), 4.22 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.47 (s, 2H). **¹³C RMN, DEPT** (101 MHz, DMSO) δ (ppm): 171.2 (CO), 169.2 (CO), 136.1 (C), 136.0 (C), 135.9 (C), 131.1 (C), 129.1 (2 x CH), 129.0 (2 x CH), 128.9 (CH), 128.3 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.5 (CH), 126.5 (CH), 126.5 (CH), 124.5 (CH), 123.5 (CH), 43.1 (CH₂), 42.2 (CHH₂), 39.1 (CH₂). **MS (CI)**, *m/z* (%): 359 (M+1, 100).

➤ Síntesis de la *N*-(((1*R*,4*aS*,10*aR*)-7-isopropil-1,4*a*-dimetil-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahidrofenantren-1-il)metil)-2-fenilacetamida **6ar**¹⁸⁴

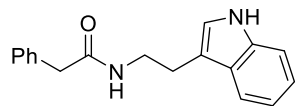
Procedimiento B_{Ru}: semisólido pegajoso y blanquecino  84% (0.135 g; AcOEt/Hex 1:1). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.25 – 7.06 (m, 6H), 7.02 – 6.92 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.44 (sa, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.07 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.90 – 2.68 (m, 2H), 2.65 – 2.48 (m, 1H), 2.21 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.64 – 1.60 (m, 4H), 1.27 – 1.17 (m, 8H), 1.15 – 1.06 (m, 5H), 0.82 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.2, 147.1, 145.6, 135.1, 134.7, 129.4, 129.0, 127.4, 126.9, 124.2, 123.8, 49.7 (CH₂), 45.0 (CH), 44.1 (CH₂), 38.5 (CH₂), 37.6 (C), 37.4 (C), 36.1 (CH₂), 33.5

¹⁸³ Rajagopal, B.; Chen, Y.-Y.; Chen, C.-C.; Liu, X.-Y.; Wang, H.-R.; Lin, P.-C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1254.

¹⁸⁴ Mustufa, M. A.; Aslam, A.; Ozen, C.; Hashmi, I. A.; ul Hasan Naqvi, N.; Ozturk, M.; Ali, F. I. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 1367.

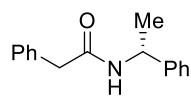
(CH), 30.1 (CH₂), 25.2 (CH₃), 24.2 (CH₃), 24.1 (CH₃), 18.9 (CH₂), 18.7 (CH₃), 18.6 (CH₂). **EM (IQ)**, m/z (%): 244 (M+1, 100).

➤ Síntesis de la *N*-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-fenilacetamida **6as**

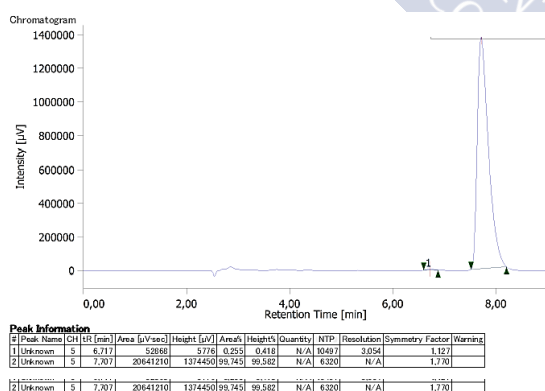


Procedimiento *B_{RU}*: sólido blanquecino 78% (0.087 g, AcOEt/Hex 1:1). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 10.82 (sa, 1H), 8.15 (sa, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.37 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H). **¹³C RMN, DEPT** (101 MHz, DMSO) δ (ppm): 170.0 (CO), 136.5 (C), 136.3 (C), 129.0 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 127.2 (C), 126.3 (CH), 122.7 (CH), 120.9 (CH), 118.3 (CH), 118.2 (CH), 111.8 (C), 111.4 (CH), 42.5 (CH₂), 39.7 (CH₂), 25.2 (CH₂). **EM (IQ)**, m/z (%): 279 (M+1, 100).

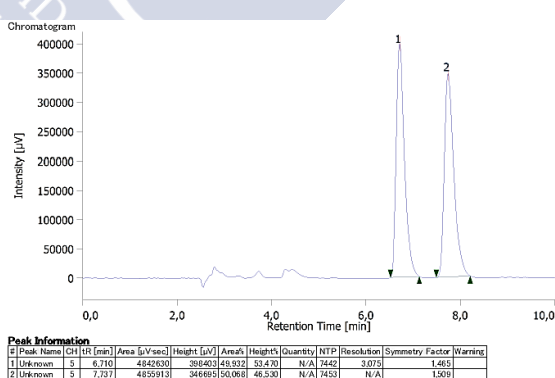
➤ Síntesis de la (*R*)-*N*-(1-feniletil)-2-fenilacetamida **6at**¹⁸⁵



Procedimiento *B_{RU}*: sólido blanquecino 93% (0.089 g; AcOEt/Hex 1:1). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.42 – 7.16 (m, 10 H), 5.86 (sa, 1H), 5.13 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 1.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). **¹³C RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.1 (CO), 143.2 (C), 135.1 (C), 129.4 (2 x CH), 129.0 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 126.0 (2 x CH), 48.8 (CH₃), 43.9 (CH₂), 21.9 (CH₃). **EM (IQ)**, m/z (%): 240 (M+1, 100). **Pf**: 110-113 °C. **SFC** (columna de amilosa, 80:20 CO₂:MeOH): 99.5% ee.



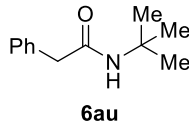
Amida **6at**, 99.5% ee



Amida **6at** racémica

¹⁸⁵ Lundberg, H.; Adolfsson, H. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3271.

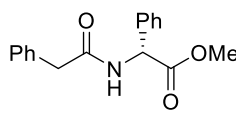
➤ Síntesis de la *N*-(*tert*-butil)-2-fenilacetamida **6au**¹⁸⁶


6au

Procedimiento B_{Ru} : sólido amarillo 99% (0.076 g; AcOEt/Hex 2:8). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.48 – 7.13 (m, 4H), 5.16 (sa, 1H), 3.49 (s, 2H), 1.28 (s, 9H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.3 (CO), 135.6 (C), 129.3 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 127.1 (CH), 51.2 (C), 44.8 (CH₂), 28.7 (3 x CH₃). **EM (IQ)**, m/z (%): 192 (M+1, 100). **Pf**: 112-114 °C.

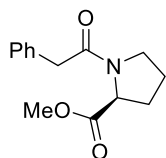
12.6.2.4 Amidación oxidante de alquinos con derivados de aminoácidos

➤ Síntesis de la (*R*)-2-fenil-2-(2-fenilacetamido)acetato de metilo **8aa**¹⁸⁷


8aa

Procedimiento $B_{Ru(aq)}$ +K₂CO₃ a 37 °C: sólido blanco 99% (0.112 g; AcOEt/Hex 3:7). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.42 – 7.23 (m, 10H), 6.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.63 (s, 2H). ¹³C RMN, DEPT (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.3 (CO), 170.5 (CO), 136.4 (C), 134.5 (C), 129.4 (2 x CH), 129.0 (2 x CH), 129.0 (2 x CH), 128.6 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (2 x CH), 56.5 (CH₃), 52.8 (CH₃), 43.4 (CH₂). **EM (IQ)**, m/z (%): 284 (M+1, 100). **Pf**: 100-104 °C.

➤ Síntesis de la (2-fenilacetil)-*L*-prolinato de metilo **8ab**¹⁸⁸


8ab

Procedimiento $B_{Ru(aq)}$ +K₂CO₃ a 37 °C: sólido blanquecino 99% (0.098 g; AcOEt/Hex 4:6). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): mezcla compleja de rotámeros en una relación aproximada de 5:1: 7.34 – 7.26 (m, 4H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 4.50 (dd, *J* = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.63 – 3.58 (m, 1H), 3.52 – 3.49 (m, 1H), 2.23 – 2.10 (m, 1H), 2.08 – 1.85 (m, 3H). ¹³C RMN, DEPT (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.7 (CO), 172.6 (CO), 170.0 (CO), 169.9 (CO), 134.4 (C), 134.3 (C), 129.3 (2 x CH), 129.0 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 126.8 (CH), 126.8 (CH), 59.5 (CH), 58.9 (CH), 52.5 (CH₃), 52.2 (CH₃), 47.3 (CH₂), 46.6 (CH₂), 41.8 (CH₂), 41.2 (CH₂), 31.5 (CH₂), 29.2 (CH₂), 24.8 (CH₂), 22.4 (CH₂). **EM (IQ)**, m/z (%): 248 (M+1, 100). **Pf**: 52-55 °C.

¹⁸⁶ Baum, J. C.; Milne, J. E.; Murry, J. A.; Thiel, O. R. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2207.

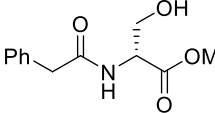
¹⁸⁷ Carboni, C.; Quaedflieg, J. L. M.; Broxterman, Q. B.; Linda, O.; Gardossi, L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9649.

¹⁸⁸ Li, J.; Lear, M. J.; Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 9060.

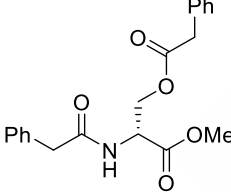
➤ Síntesis del (2-fenilacetil)serinato de metilo **8ac**¹⁸⁹

Procedimiento $B_{Ru(aq)} + K_2CO_3$ a 37 °C: se obtuvo **8ac** como un aceite incoloro en un 96% (0.09 g; AcOEt/Hex 4:6) y trazas de la metil *N,O*-bis(2-fenilacetil)serinato como un aceite amarillo.

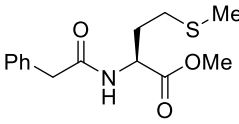
(2-fenilacetil)serinato de metilo 8ac

 **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 3H), 6.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.65 (dt, *J* = 7.4, 3.5 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 11.2, 3.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.62 (s, 2H). **¹³C RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.7 (CO), 170.9 (CO), 134.5 (C), 129.4 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 127.5 (CH), 63.3 (CH₂), 55.0 (CH), 52.8 (CH₃), 43.5 (CH₂). **MS (IQ)**, *m/z* (%): 238 (M+1, 100).

N,O-bis(2-fenilacetil)serinato de metilo 8ac'

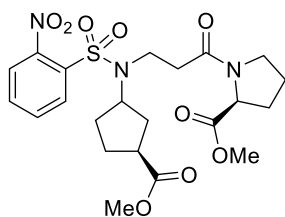
 **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.37 – 7.07 (m, 10H), 6.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.79 (dt, *J* = 7.8, 3.7 Hz, 1H), 4.43 – 4.30 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.50 (s, 2H). **¹³C RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.1 (CO), 171.0 (CO), 169.8 (CO), 134.4 (C), 133.6 (C), 129.5 (2 x CH), 129.4 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 64.0 (CH₃), 52.9 (CH₃), 51.9 (CH₂), 43.5 (CH₂), 41.2 (CH₂). **EM (IQ)**, *m/z* (%): 356 (M+1, 93), 238 (29), 220 (100), 188 (7). **EMAR (IQ, M⁺+1)** calculada para C₂₀H₂₂NO₅: 356.1492; encontrada: 356.1492.

➤ Síntesis de la (2-fenilacetil)-*L*-metioninato de metilo **8ae**

 *Procedimiento* $B_{Ru(aq)} + K_2CO_3$ a 37 °C: sólido marrón 63% (0.06 g; AcOEt/Hex 4:6). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.38 – 7.22 (m, 5H), 6.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.80 – 4.56 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.39 (t, *J* = 7.9, 2H), 2.18 – 2.01 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.97 – 1.84 (m, 1H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.3 (CO), 171.0 (CO), 134.6 (C), 129.3 (2 x CH), 129.0 (2 x CH), 127.4 (CH), 52.5 (CH₃), 51.6 (CH₃), 43.5 (CH₂), 31.3 (CH₂), 29.9 (CH₂), 15.4 (CH₃). **EM (IQ)**, *m/z* (%): 282 (M+1, 100), 234 (13), 164 (4). **EMAR (IQ, M⁺+1)** calculada para C₁₄H₂₀NO₃S: 282.1156; encontrada: 282.1158. **Pf**: 46-49 °C.

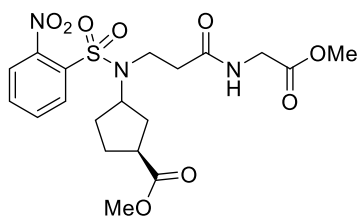
¹⁸⁹ Gu, K.; Bi, L.; Zhao, M.; Wang, C.; Ju, j.; Peng, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6273.

➤ Síntesis del 3-(((3R)-3-(metoxicarbonil)ciclopentil)(2-nitrofenil)amino)propanoil)-L-prolinato de metilo **8tb**



Se siguió el *Procedimiento* $B_{Ru(aq)} + K_2CO_3$ con pequeñas modificaciones: $CpRuCl(PPh_3)_2$ (0.004 g, 0.005 mmol, 0.05 eq), KPF_6 (0.018 g, 0.1 mmol, 1 eq), *N*-óxido (0.022 g, 0.2 mmol, 2 eq), el hidrocloreto de metil *L*-prolinato **7b** (0.017 g, 0.1 mmol, 1 eq), y el metil (1*R*)-3-((2-nitrofenil)(prop-2-in-1-il)amino)ciclopentano-1-carboxilato **3t** (0.037 g, 0.1 mmol, 1 eq) en 1 mL de una combinación H_2O/DCE 95:5 calentando a 100 °C. Se obtuvo **8tb** como un sólido blanco en un 80% (0.041 g; $AcOEt/Hex$ 1:1). **¹H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): mezcla de rotámeros: 8.02 – 7.97 (m, 1H), 7.73 – 7.41 (m, 3H), 4.49 – 4.41 (m, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.65 – 3.46 (m, 4H), 2.89 – 2.67 (m, 3H), 2.24 – 2.13 (m, 2H), 2.12 – 1.94 (m, 4H), 1.92 – 1.74 (m, 4H), 1.71 – 1.56 (m, 1H). **¹³C RMN, DEPT** (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): mezcla de rotámeros: 175.5 (CO), 172.6 (CO), 169.2 (CO), 148.2 (C), 133.6 (CH), 132.9 (C), 131.7 (CH), 130.5 (CH), 124.0 (CH), 58.8 (CH), 58.5 (CH), 52.2 (CH₃), 51.9 (CH₃), 46.9 (CH₂), 40.6 (CH), 39.9 (CH₂), 36.3 (CH₂), 32.8 (CH₂), 29.2 (CH₂), 28.1 (CH₂), 26.3 (CH₂), 24.7 (CH₂). **EM (IQ)**, *m/z* (%): 512 (M+1, 100), 386 (3), 329 (6), 279 (5), 184 (5). **EMAR (IQ, M⁺+1)** calculada para $C_{22}H_{30}N_3O_9S$: 188.1432; encontrada: 188.1432.

➤ Síntesis del (1*R*)-3-((*N*-(3-((2-metoxi-2-oxoetil)amino)-3-oxopropil)-2-nitrofenil)sulfonamido) ciclopentano-1-carboxilato de metilo **8tf**



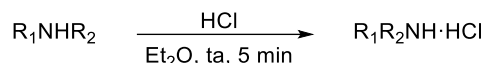
Se siguió el *Procedimiento* $B_{Ru(aq)} + K_2CO_3$ con pequeñas modificaciones: $CpRuCl(PPh_3)_2$ (0.004 g, 0.005 mmol, 0.05 eq), KPF_6 (0.018 g, 0.1 mmol, 1 eq), *N*-óxido (0.022 g, 0.2 mmol, 2 eq), el hidrocloreto de metil glicinato **7f** (0.03 g, 0.1 mmol, 1 eq), y el metil (1*R*)-3-((2-nitrofenil)(prop-2-in-1-il)amino)ciclopentano-1-carboxilato **3t** (0.037 g, 0.1 mmol, 1 eq) en 1 mL de una combinación H_2O/DCE 95:5 a 100 °C. Se obtuvo **8tf** como un aceite incoloro en un 74% (0.030 g; $AcOEt/Hex$ 8:2). **¹H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.03 – 7.99 (m, 1H), 7.73 – 7.40 (m, 4H), 6.26 (sa, 1H), 4.34 – 4.19 (m, 1H), 4.03 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.62 – 3.54 (m, 2H), 2.81 – 2.63 (m, 3H), 2.12 – 2.00 (m, 1H), 1.98 – 1.54 (m, 5H). **¹³C RMN, DEPT** (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 175.9 (CO), 170.5 (CO), 170.3 (CO), 148.3

(C), 133.9 (CH), 133.0 (C), 131.9 (CH), 130.8 (CH), 124.3 (CH), 59.0 (CH), 52.5 (CH₃), 52.2 (CH₃), 41.3 (CH₂), 40.8 (CH), 40.4 (CH₂), 38.1 (CH₂), 32.7 (CH₂), 28.5 (CH₂), 26.8 (CH₂).

12.7 Amidación oxidante de alquinos intramolecular: síntesis de lactamas

12.7.1 Síntesis de las sustancias de partida

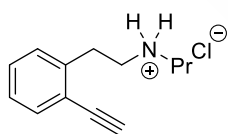
Procedimiento general de formación de las sales amonio



Esquema 156. Síntesis de sales de amonio

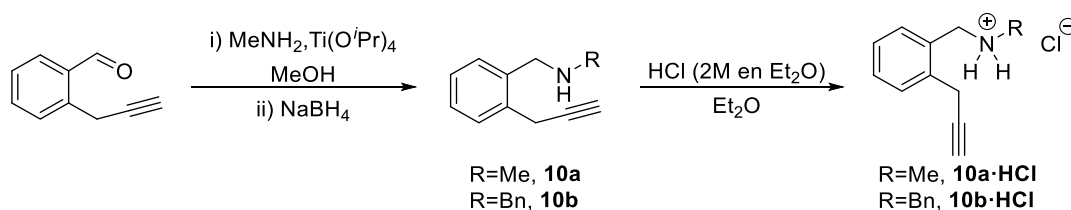
En un matraz de fondo redondo provisto de barra magnética se disolvió la correspondiente amina en una pequeña cantidad de Et₂O y se adicionó HCl (2M en Et₂O) hasta alcanzar pH ácido, controlando el incremento de temperatura. Una vez formada la sal, se filtró a través de un embudo Büchner para eliminar el Et₂O y el exceso de ácido. El sólido formado se secó a vacío.

12.7.1.1 Síntesis de la *N*-(2-etinilfenetil)propan-1-amina 1d·HCl



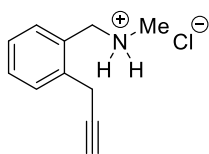
Se siguió el procedimiento general para la formación de los hidrocloruros de aminas disolviendo la amina **1d** (0.720 g, 3.85 mmol) en Et₂O (3 mL aprox.) y se adicionó HCl (2M en Et₂O) hasta alcanzar pH ácido para obtener la **1d·HCl** (0.835 g, 98%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.80 (s, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 11.0, 6.2 Hz, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.28 – 3.19 (m, 2H), 3.01 – 2.91 (m, 2H), 1.97 (sx, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). ¹³C RMN, DEPT (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 139.2 (C), 133.1 (CH), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 127.3 (CH), 121.9 (C), 82.3 (CH), 81.4 (C), 49.2 (CH₂), 47.4 (CH₂), 31.0 (CH₂), 19.6 (CH₂), 11.4 (CH₃). EM (IQ), *m/z* (%): 188 (M+1, 100). EMAR (IQ, M⁺+1) calculada para C₁₃H₁₈N: 188.1432; encontrada: 188.1432. Pf: 148-150 °C.

12.7.1.2 Síntesis de la *N*-metil-1-(2-(prop-2-in-1-il)fenil)metanamina 10a y la *N*-bencil-1-(2-(prop-2-in-1-il)fenil)-metanamina 10b



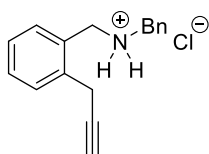
Esquema 157. Síntesis de las bencilaminas 10a·HCl y 10b·HCl

➤ Síntesis de la *N*-metil-1-(2-(prop-2-in-1-il)fenil)metanamina **10a**·HCl



Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora (ii) con una serie de modificaciones:¹⁹⁰ se empleó la metilamina (2M en MeOH) (6 mL, 11.9 mmol, 3 eq) y el Ti(OⁱPr)₄ (1.5 mL, 5.15 mmol, 1.3 eq). Sobre la mezcla se adicionó el aldehído (0.57 g, 3.96 mmol) y se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, se adicionó el NaBH₄ (0.18 g, 4.75 mmol, 1.2 eq) y se dejó 2 horas adicionales. Transcurrido ese tiempo se adicionó H₂O (1 mL) y se filtró el precipitado formado lavando con Et₂O (20 mL). El filtrado se lavó con disolución saturada de NaCl (10 mL) y se extrajo con Et₂O (2 x 10 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla DCM/MeOH 9:1 como eluyente para obtener la amina **10a** (0.360 g, 57%) como un aceite amarillo. A continuación se siguió el procedimiento general para la formación de los hidrocloruros de aminas disolviendo **10a** (0.21 g, 1.32 mmol) en una pequeña cantidad de Et₂O (3 mL aprox.) y se adicionó HCl (2M en Et₂O) hasta alcanzar pH ácido para obtener **10a**·HCl (0.25 g, 96%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.41 (sa, 2H), 7.56 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.85 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H). ¹³C RMN, DEPT (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 135.8 (C), 130.8 (CH), 130.2 (C), 129.2 (CH), 128.7 (CH), 127.0 (CH), 81.6 (C), 74.20 (CH), 47.8 (CH₂), 32.4 (CH₃), 21.9 (CH). **Pf**: 128-131 °C.

➤ Síntesis de la *N*-bencil-1-(2-(prop-2-in-1-il)fenil)metanamina **10b**·HCl¹⁹¹



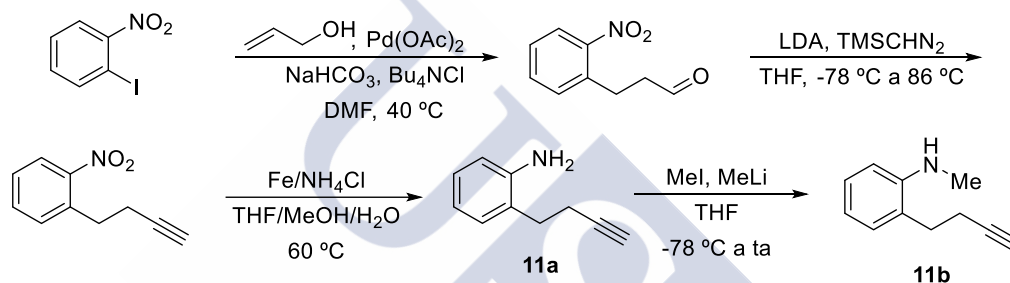
Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora (i) empleando el aldehído (0.478 g, 3.32 mmol), MeOH (13 mL), bencilamina (0.4 mL, 3.65 mmol, 1.1 eq) y NaBH₄ (0.19 g, 4.98 mmol, 1.5 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 3:7 como eluyente para obtener **10b** (0.389 g, 50%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 4H), 7.38 – 7.36 (m, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.77 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.22 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 140.4 (C), 137.7 (C), 135.0 (C), 129.3 (CH), 128.9 (CH), 128.4 (2 x CH), 128.2 (CH), 127.6 (CH), 127.0 (2 x CH), 82.2 (C), 70.7 (CH), 53.7

¹⁹⁰ Kumpaty, H. J.; Williamson, J. S.; Bhattacharyya, S. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1411.

¹⁹¹ Chang, S.; Lee, M.; Jung, D. Y.; Yoo, E. J.; Cho, S. H.; Han, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12366.

(CH₂), 51.05 (CH₂), 22.1 (CH₂). **EM (IQ)**, *m/z* (%): 236 (M+1, 100). A continuación se siguió el procedimiento general para la formación de los hidroccloruros de aminas resolviendo **10b** (0.214 g, 0.91 mmol) en una pequeña cantidad de Et₂O (3 mL aprox.) y se adicionó HCl (2M en Et₂O) hasta alcanzar pH ácido para obtener **10b·HCl** (0.243 g, 98%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.19 (sa, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 1H), 7.51 – 7.49 (m, 2H), 7.44 – 7.27 (m, 5H), 7.30 – 7.10 (m, 2H), 3.98 – 3.82 (m, 4H), 3.42 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.06 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 136.0 (C), 131.5 (CH), 130.4 (2 x CH), 130.1 (C), 129.8 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (2 x CH), 128.6 (C), 127.9 (CH), 81.1 (C), 71.5 (CH), 49.5 (CH₂), 45.0 (CH₂), 23.0 (CH₂). **Pf**: 145-147 °C.

12.7.1.3 Síntesis de la 2-(but-3-in-1-il)anilina **11a** y de la 2-(but-3-in-1-il)-*N*-metilanilina **11b**¹⁹²



Esquema 158. Síntesis de las anilina **11a** y **11b**

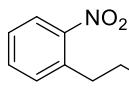
➤ Síntesis del 3-(2-nitrofenil)propanal¹⁹³

En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una suspensión del 1-yodo-2-nitrobenzoceno (3.5 g, 14 mmol), Pd(OAc)₂ (0.094 g, 0.42 mmol, 0.03 eq), NaHCO₃ (5.18 g, 61.6 mmol, 4.4 eq) y Bu₄NCl (3.89 g, 14 mmol, 1 eq) en DMF (28 mL) y se calentó la mezcla a 40 °C. Una vez finalizada la reacción se dejó que alcanzase temperatura ambiente y se filtró sobre gel de sílice. A continuación, el filtrado se lavó con H₂O (3 x 20 mL) y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 3:7 como eluyente para obtener el 3-(2-nitrofenil)propanal (2.28 g, 92%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.83 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.03 – 7.89 (m, 1H), 7.54 (ddd, *J* = 8.3, 6.2, 1.4 Hz, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 2H), 3.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H).

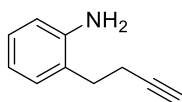
¹⁹² Taguchi, M.; Tokimizu, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6250.

¹⁹³ Schuster, C. H.; Coombs, J. R.; Kasun, Z. A.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4420.

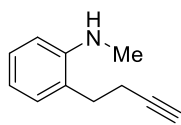
➤ Síntesis del 1-(but-3-in-1-il)-2-nitrobenceno



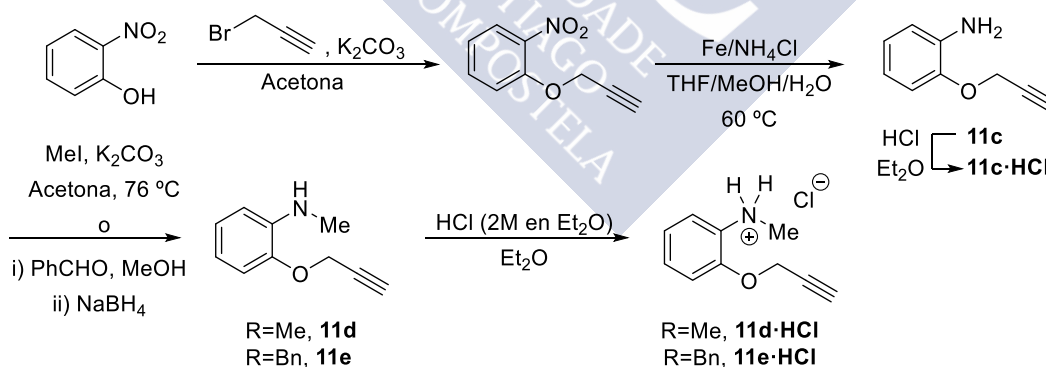
En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de diisopropilamina (2.14 mL, 15.28 mmol, 1.2 eq) en THF (66 mL) a -78 °C. A continuación, se adicionó lentamente ^tBuLi (2.5 M en hexano) (6.1 mL, 15.28 mmol, 2.6 eq), se dejó que alcanzase 0 °C y a continuación se agitó la disolución durante 15 minutos. Se llevó de nuevo la mezcla a -78 °C y se adicionó gota a gota el TMSCHN₂ (2M en Et₂O) (6.4 mL, 12.73 mmol, 1 eq) manteniéndose la agitación durante 30 min más a esa temperatura. Luego se adicionó una disolución del 3-(2-nitrofenil)propanal (1.44 g, 9.6 mmol) en THF (13 mL) y se mantuvo la agitación a esa temperatura durante 1 hora, para a continuación calentar la mezcla a 86 °C durante 3 horas. Una vez finalizada la reacción (ccf, AcOEt/Hex 3:7) se añadió H₂O (20 mL) y la mezcla se extrajo con éter (2 x 20 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:9 como eluyente para obtener el 1-(but-3-in-1-il)-2-nitrobenceno (1.97 g, 88%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 2H), 3.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.61 (td, *J* = 7.1, 2.5 Hz, 2H), 1.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H).

➤ Síntesis de la 2-(but-3-in-1-il)anilina **11a**

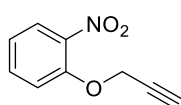
En un matraz de fondo redondo provisto de barra magnética se preparó una suspensión del 1-(but-3-in-1-il)-2-nitrobenceno (0.47 g, 2.68 mmol), Fe (0.45 g, 8.01 mmol, 3 eq) y NH₄Cl (0.71 g, 13.35 mmol, 5 eq) en 14 mL de una mezcla de THF/MeOH/H₂O en una relación 6:3:1 y se calentó a 60 °C durante 24 horas. Una vez finalizada, la mezcla se filtró sobre gel de sílice, se añadió una disolución saturada de NaCl (10 mL) y se extrajo con AcOEt (2 x 10 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:9 como eluyente para obtener **11a** (1.75 g, 83%) como un sólido anaranjado. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.11 – 7.05 (m, 2H), 6.78 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 6.72 – 6.69 (m, 1H), 3.69 (sa, 1H), 2.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.53 (td, *J* = 7.6, 2.6 Hz, 2H), 2.04 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H). ¹³C RMN, DEPT (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 144.3 (C), 129.6 (CH), 127.7 (CH), 124.9 (CH), 119.0 (CH), 116.0 (C), 84.2 (C), 69.1 (CH), 30.6 (CH₂), 18.4 (CH₂). EM (IQ), *m/z* (%): 146 (M+1, 100). EMAR (IQ, M⁺+1) calculada para C₁₀H₁₂N: 146.0959; encontrada: 146.0964. Pf: 55-58 °C.

➤ Síntesis de la 2-(but-3-in-1-il)-*N*-metilanilina **11b**¹⁹⁴

En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de **11a** (0.312 g, 2.15 mmol) en THF (7 mL) que se enfrió a -78 °C. A continuación, se adicionó MeLi (1.6 M en Et₂O) (1.3 mL, 2.15 mmol, 1 eq) y la mezcla se dejó que alcanzase ta durante 5 minutos. Seguidamente, la mezcla se enfrió de nuevo a -78 °C, se adicionó el MeI (0.16 mL, 2.58 mmol, 1.2 eq) y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación se añadió una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). La combinación de fases orgánicas se lavó con una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:9 como eluyente para obtener **11b** (0.342 g, 74%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.25 – 7.17 (m, 1H), 7.09 (dd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 6.77 – 6.70 (m, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.76 (sa, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.75 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.55 – 2.49 (m, 2H), 2.04 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H). ¹³C RMN, DEPT (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 146.9 (C), 129.1 (CH), 128.0 (CH), 124.4 (C), 117.2 (CH), 110.1 (CH), 84.2 (C), 69.1 (CH), 30.9 (CH₃), 30.5 (CH₂), 18.2 (CH). EM (IQ), *m/z* (%): 160 (M+1, 100), 158 (7). EMAR (IQ, M⁺+1) calculada para C₁₁H₁₄N: 160.1122; encontrada: 160.1121.

12.7.1.4 Síntesis de la 2-(prop-2-in-1-iloxi)anilina **11c**, la *N*-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)anilina **11d** y la *N*-bencil-2-(prop-2-in-1-iloxi)anilina **11e**Esquema 159. Síntesis de las anilina **11c**, **11d** y **11e**

➤ Síntesis del 1-nitro-2-(prop-2-in-1-iloxi)benceno

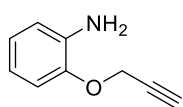


En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una suspensión del 2-nitrofenol (2 g,

¹⁹⁴ Taguchi, M.; Tokimizu, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6250.

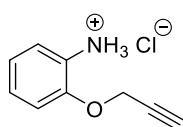
14.38 mmol) y K_2CO_3 (3.97 g, 28.76 mmol, 2 eq) en acetona (20 mL). A continuación, se adicionó el bromuro propargílico (80% en tolueno) (1.7 mL, 15.82 mmol, 1.1 eq) y se calentó la mezcla a 76 °C durante 7 horas. Luego se dejó que la mezcla alcanzase temperatura ambiente y a continuación se añadió una disolución saturada de NaCl (10 mL). La mezcla se extrajo con Et_2O (2 x 10 mL) y la combinación de fases orgánicas se secó con Na_2SO_4 anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante fue empleado en el siguiente paso sin más purificación. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.86 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.56 (td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H).

➤ Síntesis de la 2-(prop-2-in-1-iloxi)anilina **11c**¹⁹⁵



En un matraz de fondo redondo provisto de barra magnética se preparó una suspensión del 1-nitro-2-(prop-2-in-1-iloxi)benceno (14.38 mmol), Fe (2.4 g, 43.14 mmol, 3 eq) y NH_4Cl (3.84 g, 71.9 mmol, 5 eq) en 70 mL de una mezcla de THF/MeOH/ H_2O en una relación 6:3:1 y se calentó a 60 °C durante 12 horas. A continuación, la mezcla se dejó que la mezcla alcanzase temperatura ambiente y se filtró sobre gel de sílice. El filtrado se lavó con una disolución saturada de NaCl (30 mL) y se extrajo con $AcOEt$ (2 x 20 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na_2SO_4 anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla $AcOEt/Hex$ 3:7 como eluyente para obtener **11c** (1.75 g, 83%) como un aceite amarillo. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 6.76 – 6.69 (m, 2H), 4.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.82 (sa, 2H), 2.52 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H). ^{13}C RMN, DEPT (126 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 145.4 (C), 136.8 (C), 122.4 (CH), 118.5 (CH), 115.6 (CH), 112.8 (CH), 79.0 (C), 75.5 (CH), 56.5 (CH_2). EM (IQ), m/z (%): 148 (M+1, 100).

➤ Síntesis del hidrocloreuro de la 2-(prop-2-in-1-iloxi)anilina **11c·HCl**¹⁹⁶



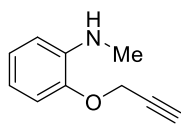
Se siguió el procedimiento general para la formación de los hidrocloreuros de aminas empleando **11c** (0.214 g, 0.91 mmol) en una pequeña cantidad de Et_2O (3 mL aprox.) a la que se añadió HCl (2M en Et_2O) hasta alcanzar pH ácido para obtener **11c·HCl** (0.243 g, 98%) como un sólido blanquecino. 1H RMN (300 MHz, $MeOD-d_4$) δ (ppm): 7.46 (ddt, $J = 8.6, 3.6, 1.5$ Hz, 2H), 7.33 (dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 1H), 4.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J = 2.4$

¹⁹⁵ Naik, R.; Won, M.; Ban, H. S.; Bhattarai, D.; Xu, X.; Eo, Y.; Hong, Y. S.; Singh, S.; Choi, Y.; Ahn, H.-C.; Lee, K. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 9522.

¹⁹⁶ Eirich, J.; Braig, S.; Schyschka, L.; Servatius, P.; Hoffmann, J.; Hecht, S.; Fulda, S.; Zahler, S.; Antes, I.; Kazmaier, U.; Sieber, S. A.; and Vollmar, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 12960.

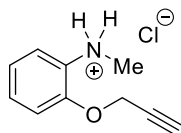
Hz, 1H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 152.0 (C), 131.3 (CH), 125.2 (CH), 123.0 (CH), 121.0 (C), 114.8 (CH), 78.7 (C), 78.3 (CH), 57.6 (CH₂).

➤ Síntesis de la *N*-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)anilina **11d**¹⁹⁷



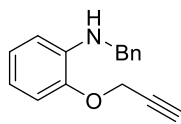
En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una suspensión de **11c** (1.75 g, 11.9 mmol) y K₂CO₃ (1.64 g, 11.9 mmol, 1 eq) en acetona (40 mL). A continuación, se adicionó MeI (1.5 mL, 23.8 mmol, 2 eq) y se calentó la mezcla a 76 °C durante 24 horas. Una vez finalizada, se añadió H₂O (20 mL) y se extrajo con CHCl₃ (3 x 20 mL). La combinación de fases orgánicas se lavó con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 2:8 como eluyente para obtener **11d** (1.2 g, 61%) como un aceite amarillo. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.01 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.77 – 6.65 (m, 2H), 4.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.32 (sa, 1H), 2.57 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 144.9 (C), 139.8 (C), 122.5 (CH), 116.1 (CH), 111.3 (CH), 109.8 (CH), 78.8 (C), 75.5 (CH), 56.3 (CH₂), 30.3 (CH₃). **EM (IQ)**, *m/z* (%): 162 (M+1, 100). **EMAR (IQ, M⁺+1)** calculada para C₁₀H₁₂N: 162.0913; encontrada: 162.0913.

➤ Síntesis de la *N*-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)anilina **11d**·HCl



Se siguió el procedimiento general para la formación de los hidrocloruros de aminas disolviendo la anilina **11d** (0.241 g, 1.5 mmol) en una pequeña cantidad de Et₂O (3 mL aprox) a la que se añadió HCl (2M en Et₂O) hasta alcanzar pH ácido para obtener **11d**·HCl (0.280 g, 93%) como un sólido blanco. **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11.17 (sa, 2H), 7.76 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.54 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H). **¹³C RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 150.5 (C), 130.3 (CH), 126.7 (C), 124.1 (CH), 122.3 (CH), 114.1 (CH), 77.7 (C), 76.9 (CH), 57.1 (CH₂), 36.9 (CH₃).

➤ Síntesis de la *N*-bencil-2-(prop-2-in-1-iloxi)anilina **11e**

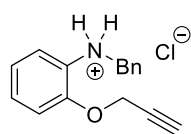


Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora empleando el benzaldehído (0.22 mL, 2.19 mmol, 1.05 eq), MeOH (8 mL), **11c** (0.308 g, 2.09 mmol) y NaBH₄ (0.12 g, 3.14 mmol, 1.5 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de

¹⁹⁷ Kundu, G. K.; Nandi, B. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5885.

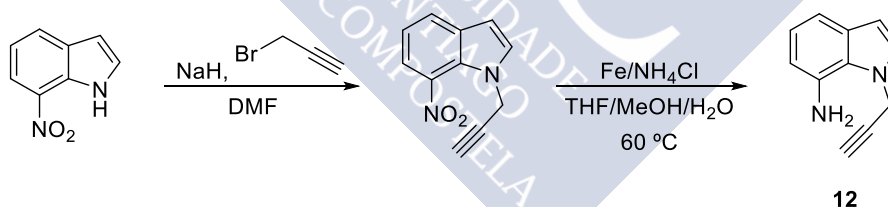
gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 2:8 como eluyente para obtener **11e** (0.343, 69%) como un sólido amarillo. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.42 – 7.21 (m, 5H), 6.95 – 6.85 (m, 3H), 6.67 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.67 (sa, 1H), 4.37 (s, 2H), 2.51 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 144.8 (C), 139.5 (C), 138.5 (C), 128.6 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 127.1 (CH), 122.4 (CH), 116.4 (CH), 111.6 (CH), 110.6 (CH), 78.9 (C), 75.6 (CH), 56.3 (CH₂), 47.8 (CH₂). **EM (IQ)**, *m/z* (%): 238 (M+1, 100), 198 (6). **EMAR (IQ, M⁺+1)** calculada para C₁₆H₁₆NO: 238.1221; encontrada: 238.1226. **Pf**: 56-59 °C.

➤ Síntesis de la *N*-bencil-2-(prop-2-in-1-iloxi)anilina **11e·HCl**



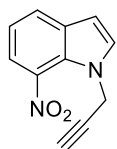
Se siguió el procedimiento general para la formación de los hidrocloruros de aminas disolviendo **11e** (0.813 g, 3.43 mmol) en una pequeña cantidad de Et₂O (10 mL aprox.) a la que se añadió HCl (2M en Et₂O) hasta alcanzar pH ácido para obtener **11e·HCl** (0.84 g, 89%) como un sólido anaranjado. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11.42 (sa, 2H), 7.48 – 7.37 (m, 3H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.23 – 7.20 (m, 3H), 7.13 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.85 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.60 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 151.2 (C), 131.3 (2 x CH), 130.3 (CH), 130.1 (C), 129.2 (CH), 128.4 (2 x CH), 126.1 (CH), 123.4 (C), 121.9 (CH), 113.8 (CH), 78.0 (C), 76.7 (CH), 57.1 (CH₂), 53.9 (CH₂). **Pf**: 161-163 °C.

12.7.1.5 Síntesis de la 1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-indol-7-amina **12**



Esquema 160. Síntesis del aminoindol **12**

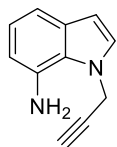
➤ Síntesis del 7-nitro-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-indol



En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una suspensión del 7-nitro-1*H*-indol (2 g, 12.34 mmol) y NaH (60%) (1 g, 24.68 mmol, 2 eq) en DMF (30 mL). A continuación, se adicionó el bromuro propargílico a 0 °C (80% en tolueno, 1.7 mL, 15.82 mmol, 1.1 eq) y se dejó que la mezcla alcanzase temperatura ambiente, dejándola bajo agitación durante 7 horas. A continuación se añadió AcOEt y se lavó la mezcla con H₂O (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando

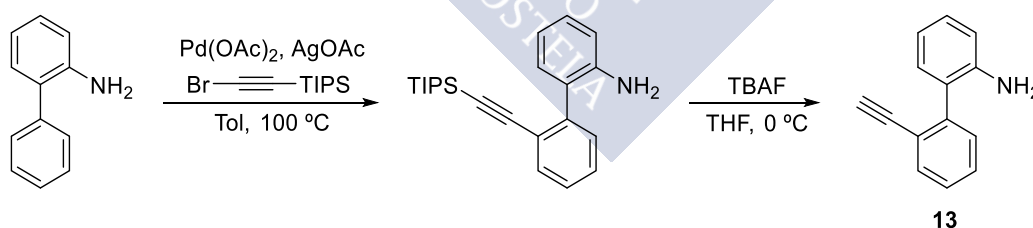
una mezcla AcOEt/Hex 2:8 como eluyente para obtener el 7-nitro-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-indol (1.68 g, 68%) como un sólido naranja. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.92 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.37 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H).

➤ Síntesis de la 1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-indol-7-amina **12**



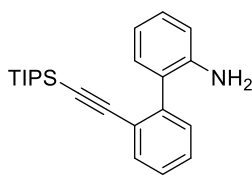
En un matraz de fondo redondo provisto de barra magnética se preparó una suspensión del 1-(but-3-in-1-il)-2-nitrobenceno (1.68 g, 8.4 mmol), Fe (1.4 g, 25.2 mmol, 3 eq) y NH₄Cl (0.79 g, 42 mmol, 5 eq) en 40 mL de una mezcla de THF/MeOH/H₂O en una relación 6:3:1 que se calentó a 60 °C durante 12 horas. Una vez finalizada la reacción, la mezcla se filtró sobre gel de sílice, el filtrado se lavó con una disolución saturada de NaCl (20 mL) y se extrajo con AcOEt (2 x 20 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 2:8 como eluyente para obtener **12** (0.845 g, 59%) como un sólido grisáceo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.14 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.0, 7.3 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 3.94 (sa, 2H), 2.53 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 132.5 (C), 131.0 (C), 128.9 (CH), 127.0 (C), 120.8 (CH), 113.4 (CH), 110.9 (CH), 102.3 (CH), 80.2 (C), 74.7 (CH), 38.0 (CH₂). EM (IQ), *m/z* (%): 171 (M+1, 100). EMAR (IQ, M⁺+1) calculada para C₁₁H₁₁N₂: 179.0919; encontrada: 171.0917. Pf: 73-75 °C.

12.7.1.6 Síntesis de la 2'-etinil-[1,1'-bifenil]-2-amina **13**



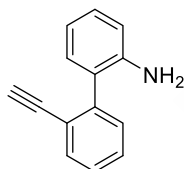
Esquema 161. Síntesis de la biarilanilina **13**

➤ Síntesis de la 2'-((triisopropilsilil)etnil)-[1,1'-bifenil]-2-amina¹⁹⁸



En un tubo sellado seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una suspensión de la [1,1'-bifenil]-2-amina (0.85 g, 5 mmol), Pd(OAc)₂ (0.056 g, 0.25 mmol, 0.05 eq), AgOAc (1.67 g, 10 mmol, 2 eq) en tolueno (10 mL). A la mezcla se adicionó el (bromoetnil)triisopropilsilano¹⁹⁹ (3.25 g, 12.5 mmol, 2.5 eq) que se calentó a 100 °C durante 24 horas. A continuación se añadió H₂O (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 3:7 como eluyente para obtener la 2'-((triisopropilsilil)etnil)-[1,1'-bifenil]-2-amina (1.06 g, 61%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.46 – 7.25 (m, 4H), 7.10 (dd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 6.82 – 6.50 (m, 2H), 3.58 (sa, 2H), 0.96 (d, *J* = 0.6 Hz, 21H).

➤ Síntesis de la 2'-etnil-[1,1'-bifenil]-2-amina **13**

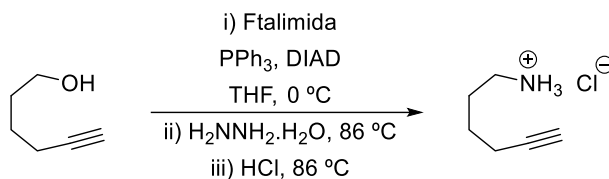


En un matraz seco de fondo redondo, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de la 2'-((triisopropilsilil)etnil)-[1,1'-bifenil]-2-amina (0.247 g, 0.71 mmol) en THF seco (4 mL). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se adicionó TBAF (1M en THF, 0.9mL, 0.85 mmol, 1.2 eq). Tras 2 horas de reacción, se añadió disolución saturada de NH₄Cl (5 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 2:8 como eluyente para obtener **13** (0.11 g, 81%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.49 – 7.31 (m, 3H), 7.26 – 7.14 (m, 2H), 6.86 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 3.63 (sa, 2H), 3.03 (s, 1H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 143.8 (C), 142.3 (C), 133.6 (CH), 130.7 (CH), 130.4 (CH), 129.3 (CH), 128.9 (CH), 127.5 (CH), 126.4 (C), 122.0 (C), 118.3 (CH), 115.7 (CH), 82.4 (C), 80.4 (CH). EM (IQ), *m/z* (%): 194 (M+1, 100). EMAR (IQ, M⁺+1) calculada para C₁₄H₁₂N: 194.0961; encontrada: 194.0964.

¹⁹⁸ Jiang, G.; Hu, W.; Li, J.; Zhu, C.; Wu, W.; Jiang, H. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 1746.

¹⁹⁹ Se obtuvo como un aceite incoloro con un 88% de rendimiento; Chen, X. Y.; Wang, L.; Frings, M.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3796.

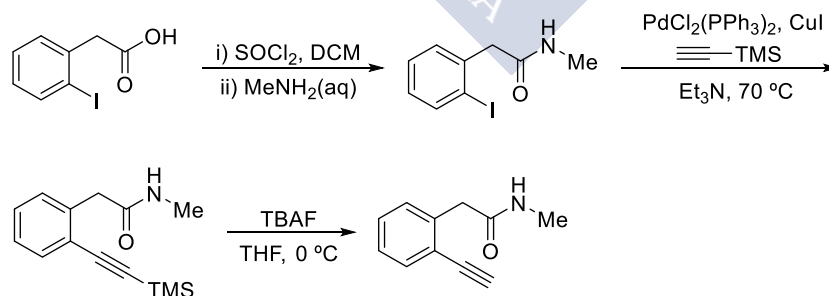
12.7.1.7 Síntesis del hidrocloreto del hidrocloreto de la hex-5-in-1-amina **14·HCl**²⁰⁰



Esquema 162. Síntesis de la amina lineal **14·HCl**

En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una suspensión de PPh₃ (6.94 g, 26.39 mmol, 1 eq) y ftalimida (3.88 g, 26.39 mmol, 1 eq) en THF (33 mL) que se enfrió a 0 °C. A continuación se añadió una disolución del hex-5-in-1-ol (3 mL, 26.9 mmol) y DIAD (5.6 mL, 26.92 mmol, 1.02 eq) en THF (17 mL). La mezcla se dejó que alcanzase temperatura ambiente a lo largo de 12 horas. Transcurrido este tiempo, se adicionó una disolución de H₂NNH₂·H₂O (35% H₂O, 3 mL, 3.67 mmol, 1.2 eq) y la mezcla se calentó a 86 °C durante 6 horas. A continuación, se dejó que la mezcla alcanzase temperatura ambiente y se añadió lentamente una disolución de HCl concentrado (8 mL) para seguidamente calentar de nuevo la mezcla a 86 °C durante 2 horas y dejar bajo agitación durante 12 horas adicionales. Tras filtración y concentración a sequedad el residuo resultante se redisolvió en H₂O (40 mL) y se extrajo con DCM (3 x 30 mL). La fase acuosa se llevó a sequedad para obtener **14·HCl** (1.6 g, 46%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ (ppm): 2.98 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.31 – 2.23 (m, 3H), 1.82 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.69 – 1.56 (m, 2H). ¹³C RMN, DEPT (101 MHz, MeOD-*d*₄) δ (ppm): 84.1 (C), 70.4 (CH), 40.3 (CH₂), 27.6 (CH₂), 26.4 (CH₂), 18.6 (CH₂). EM (IQ), *m/z* (%): 134 (M+1, 100).

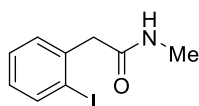
12.7.1.8 Síntesis de la 2-(2-etinilfenil)-*N*-propilacetamida **1c'**



Esquema 163. Síntesis de la amida **1c'**

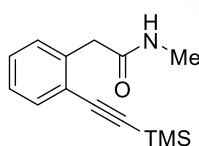
²⁰⁰ Altman, R. A.; Nilsson, B. L.; Overman, L. E.; de Alaniz, J. R.; Rohde, J. M.; Taupin, V. J. *Org. Chem.* **2010**, *75*, 7519.

➤ Síntesis de la 2-(2-yodofenil)-*N*-metilacetamida²⁰¹



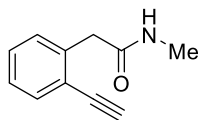
En un matraz de fondo redondo seco y provisto de barra magnética, se preparó una disolución del ácido 2-(2-yodofenil)acético (2 g, 7.63 mmol) en tolueno (20 mL) y DMF (0.7 mL) sobre la que se adicionó lentamente SOCl₂ (0.67 mL, 9.16 mmol, 1.2 eq). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo la mezcla se dejó que alcanzase temperatura ambiente a la que se le añadió una disolución acuosa de MeNH₂ (60% en H₂O, 2.9 g, 38.15 mmol, 5 eq) a 0 °C. Al cabo de 12 horas se añadió disolución saturada de NaHCO₃ (20 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). La combinación de fases orgánicas se lavó con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secó con NaSO₄ anhidro, filtró y llevó a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:1 como eluyente para obtener la 2-(2-yodofenil)-*N*-metilacetamida (1.77 g, 84%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.06 – 6.90 (m, 1H), 5.33 (sa, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H).

➤ Síntesis de la *N*-metil-2-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetamida



Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira empleando la 2-(2-yodofenil)-*N*-metilacetamida (1.77 g, 6.44 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.45 g, 0.064 mmol, 0.1eq), CuI (0.12 g, 0.64 mmol, 0.1 eq), trimetilsililacetileno (1.4 mL, 9.65 mmol, 1.5 eq) y Et₃N (26 mL) a 70 °C. Una vez finalizada y elaborada la reacción, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hexano 1:1 como eluyente para obtener la *N*-metil-2-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetamida (1.48 g, 94%) como un sólido anacarado. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 5.65 (sa, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.75 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 0.26 (s, 9H).

➤ Síntesis de la *N*-metil-2-(2-etnilfenil)acetamida **1c**²⁰²



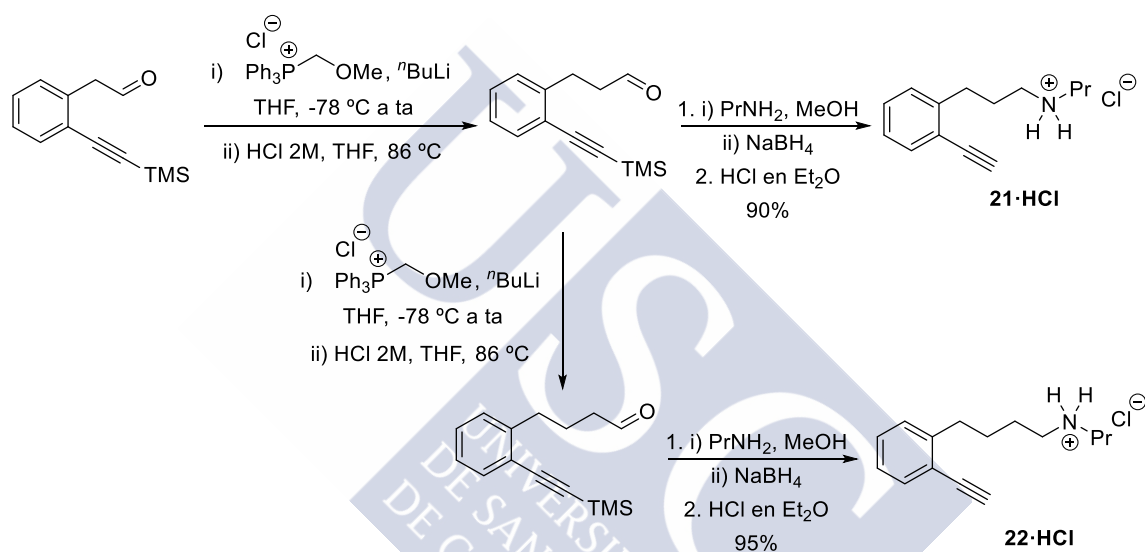
En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de *N*-metil-2-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetamida (1.48 g, 6.04 mmol) en THF (20 mL). La mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó TBAF (1M en THF, 7.2 mL, 7.2 mmol, 1.2 eq). Una vez finalizada se añadió una disolución saturada de NH₄Cl (20 mL) y la mezcla se extrajo con

²⁰¹ Nani, R. R.; Reisman, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7304.

²⁰² Wang, S.; Zhang, L.; Ding, X.; Zhou, Y.; Wang, J.; Jiang, H.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4514.

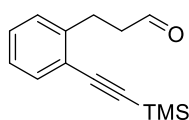
AcOEt (3 x 10 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica en gel de sílice empleando como eluyente una mezcla AcOEt/Hex 1:1 para obtener **1c'** (0.88 g, 84%) como un sólido blanquecino. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.50 (dt, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.23 (dt, *J* = 7.5, 4.3 Hz, 1H), 5.62 (sa, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.31 (s, 1H), 2.73 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.9 (CO), 137.7 (C), 133.2 (CH), 130.1 (CH), 129.6 (CH), 127.4 (CH), 122.2 (CH), 82.05 (CH), 81.8 (C), 42.3 (CH₂), 26.6 (CH₃). **EM (IQ)**, *m/z* (%): 174 (M+1, 100). **Pf**: 120-123 °C.

12.7.1.9 Síntesis de la 3-(2-etinilfenil)-*N*-propilpropan-1-amina **21·HCl** y de la 4-(2-etinilfenil)-*N*-propilbutan-1-amina **22·HCl**



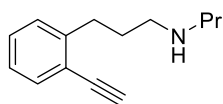
Esquema 164. Síntesis de las alquinilaminas **21·HCl** y **22·HCl**

➤ Síntesis del 3-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)propanal



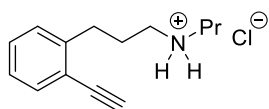
Se siguió el procedimiento general para la reacción de Wittig empleando el cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (6.43 g, 18.75 mmol, 1.5 eq) en THF (75 mL), ⁿBuLi (2.5 M en hexano, 8.5 mL, 21.25 mmol, 1.7 eq), 2-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetaldehído (2.7 g, 12.5 mmol) en THF (30 mL). Una vez finalizada (ccf, AcOEt/Hex 1:9, 2 horas) y elaborada, el residuo se redisolvió en THF (30 mL) al que se añadió una disolución 2M de HCl (15 mL). Una vez finalizada (ccf AcOEt/Hex 1:9, 12 horas) y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 0.5:9.5 como eluyente para obtener el 3-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)propanal (1.24 g, 44%) como un aceite amarillo. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.82 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.07 (m, 3H), 3.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.88 – 2.75 (m, 2H), 0.25 (s, 9H).

➤ Síntesis de la 3-(2-etinilfenil)-*N*-propilpropan-1-amina **21**



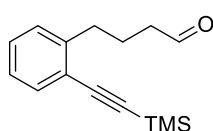
Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora (i) empleando el 3-(2-((trimetilsilil)etynil)fenil)propanal (0.422 g, 1.83 mmol), MeOH (7 mL), propilamina (0.23 mL, 2.75 mmol, 1.5 eq) y NaBH₄ (0.14 g, 3.67 mmol, 2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando AcOEt como eluyente, para obtener **21** (0.356 g, 96%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 – 7.05 (m, 3H), 3.23 (s, 1H), 2.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.84 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.49 (sx, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

➤ Síntesis del hidrocloreto de la 3-(2-etinilfenil)-*N*-propilpropan-1-amina **21·HCl**



Se siguió el procedimiento general para la formación de los hidrocloreto de aminas disolviendo la amina **21** (0.353 g, 1.75 mmol) en una pequeña cantidad de Et₂O (5 mL aprox.) a la que se le añadió una disolución etérea de HCl (2M en Et₂O) hasta alcanzar pH ácido para obtener **21·HCl** (0.392 g, 90%) como un sólido grisáceo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.47 (sa, 3H), 7.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 7.10 (ddd, *J* = 8.5, 6.5, 2.4 Hz, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.93 – 2.85 (m, 1H), 2.84 – 2.76 (m, 2.22 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.83 (sx, *J* = 7.4 Hz, 1H), 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H). ¹³C RMN, DEPT (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 142.6 (C), 133.1 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 126.5 (CH), 121.6 (C), 82.0 (C), 81.6 (CH), 49.4 (CH₂), 47.2 (CH₂), 31.3 (CH₂), 26.5 (CH₂), 19.5 (CH₂), 11.3 (CH₃). EM (IQ), *m/z* (%): 202 (M+1, 100). EMAR (IQ, M⁺+1) calculada para C₁₄H₂₀N: 202.1588; encontrada: 202.1590. Pf: 90-93 °C.

➤ Síntesis del 4-(2-((trimetilsilil)etynil)fenil)butanal



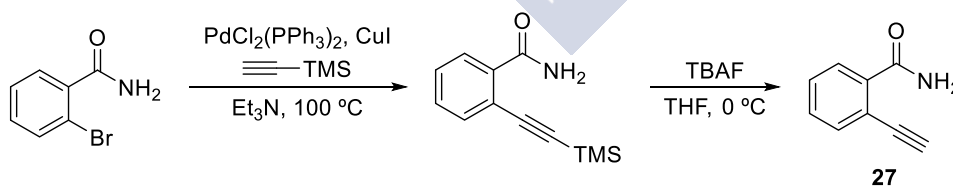
Se siguió el procedimiento general para la reacción de Wittig empleando el cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (1.7 g, 4.95 mmol, 1.5 eq) en THF (20 mL), ⁿBuLi (2.5 M en hexano, 2.3 mL, 5.61 mmol, 1.7 eq), 3-(2-((trimetilsilil)etynil)fenil)propanal (0.759 g, 3.3 mmol) en THF (10 mL). Una vez finalizada (ccf, AcOEt/Hex 1:9, 1 hora) y elaborada, el residuo se redisolvió en THF (10 mL) a la que se le añadió una disolución acuosa 2M de HCl (5 mL). Una vez finalizada (ccf AcOEt/Hex 1:9, 12 horas) y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:9 como eluyente para obtener 4-(2-((trimetilsilil)etynil)fenil)butanal (0.367 g, 46%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.77 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.11 (m, 3H), 2.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.49 – 2.41 (m, 2H), 2.00 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.25 (s, 9H).

➤ Síntesis de la 4-(2-etinilfenil)-*N*-propilbutan-1-amina **22**

Se siguió el procedimiento general para la aminación reductora (i) empleando el 4-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)butanal (0.367 g, 1.5 mmol), MeOH (6 mL), propilamina (0.19 mL, 2.25 mmol, 1.5 eq) y NaBH₄ (0.113 g, 3.00 mmol, 2 eq). Una vez finalizada y elaborada, el residuo se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando AcOEt como eluyente, para obtener **22** (0.301 g, 93%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.46 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.31 – 7.09 (m, 3H), 3.23 (s, 1H), 2.81 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.75 – 1.39 (m, 6H), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

➤ Síntesis del hidrocloreto de la 4-(2-etinilfenil)-*N*-propilbutan-1-amina **22·HCl**

Se siguió el procedimiento general para la formación de los hidrocloreto de aminas disolviendo la amina **22** (0.3 g, 1.4 mmol) en una pequeña cantidad de Et₂O (5 mL aprox.) a la que se le añadió una disolución etérea de HCl (2M en Et₂O) hasta alcanzar pH ácido para obtener **22·HCl** (0.332 g, 95%) como un sólido blanquecino pegajoso. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.34 (sa, 3H), 7.34 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.11 – 7.01 (m, 2H), 3.19 (s, 1H), 2.87 – 2.73 (m, 4H), 2.71 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.93 – 1.70 (m, 3H), 1.63 (c, *J* = 8.1 Hz, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). ¹³C RMN, DEPT (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 144.0 (C), 132.9 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 126.0 (CH), 121.3 (C), 82.1 (C), 81.1 (CH), 49.2 (CH₂), 47.4 (CH₂), 33.7 (CH₂), 27.7 (CH₂), 25.5 (CH₂), 19.3 (CH₂), 11.3 (CH₃). EM (IQ), *m/z* (%): 216 (M+1, 100), 202 (5). EMAR (IQ, M⁺+1) calculada para C₁₅H₂₂NO: 216.1744; encontrada: 216.1747. Pf: 92-95 °C.

12.7.1.10 Síntesis de la 2-etinilbenzamida **27**Esquema 165. Síntesis de la benzamida **27**

➤ Síntesis de la 2-((trimetilsilil)etnil)benzamida

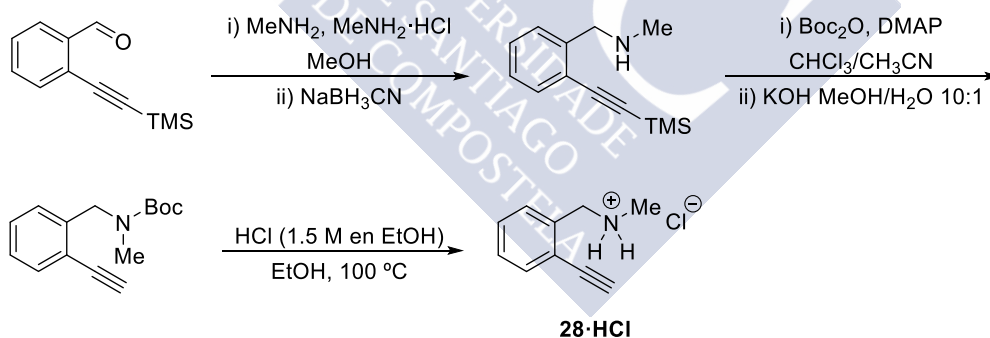
Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira empleando la 2-bromobenzamida (1.75 g, 8.75 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.3 g, 0.437 mmol, 0.05 eq), CuI (0.17 g, 0.0875 mmol, 0.1 eq), trimetilsililacetileno (1.9 mL, 13.13 mmol, 1.5 eq) y Et₃N (35 mL) a 100 °C. Una vez finalizada y elaborada, el residuo obtenido se purificó mediante columna

cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hexano 1:1 como eluyente para obtener la 2-((trimetilsilil)etnil)benzamida (0.63 g, 33%) como un sólido amarillo. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.17 – 8.09 (m, 1H), 7.71 (sa, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 6.30 (sa, 1H), 0.27 (s, 9H).

➤ Síntesis de la 2-etnilbenzamida **27**^{31a}

En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de 2-((trimetilsilil)etnil)benzamida (0.63 g, 2.9 mmol) en THF (10 mL). La mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó TBAF (1M en THF, 3.5 mL, 3.48 mmol, 1.2 eq). Una vez finalizada se añadió una disolución saturada de NH_4Cl (10 mL) que se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na_2SO_4 anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica en gel de sílice empleando como eluyente una mezcla AcOEt/Hex 1:1 para obtener **27** (0.26 g, 61%) como un sólido blanco. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.09-8.06 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 6.44 (s, 2H), 3.53 (s, 1H). $^{13}\text{C RMN}$, **DEPT** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.0 (CO), 135.4 (C), 134.2 (CH), 130.9 (CH), 130.1 (CH), 129.4 (CH), 118.9 (C), 83.9 (CH), 82.3 (C). **EM (IQ)**, m/z (%): 146 (M+1, 100).

12.7.1.11 Síntesis del hidrocloreto de la 1-(2-etnilfenil)-N-metilmetanamina **28·HCl**²⁰³



Esquema 166. Síntesis de la bencilamina **28·HCl**

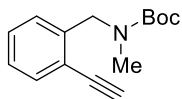
➤ Síntesis de la N-metil-1-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)metanamina

En un matraz seco de fondo redondo, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del 2-((trimetilsilil)etnil)benzaldehído (1 g, 4.95 mmol), MeNH_2 (2M en MeOH) (12.4 mL, 24.75 mmol, 5 eq) en MeOH (50 mL) y el hidrocloreto de la metilamina (1 g, 14.85

²⁰³ Lu, X.; Masson, E. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2310.

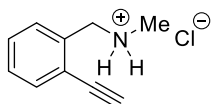
mmol, 3 eq). Una vez transcurridos 30 minutos, se adicionó el NaBH_3CN (0.4 g, 6.44 mmol, 1.3 eq) y se dejó bajo agitación 5 horas más. A continuación, se concentró la mezcla a sequedad, se redisolvió en DCM (20 mL) y se añadió H_2O (15 mL) y una disolución saturada de NaCl (15 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 mL) y la combinación de fases orgánicas se secó con Na_2SO_4 anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se empleó en el siguiente paso sin más purificación.

➤ Síntesis del (2-etinilbencil)(metil)carbamato de *tert*-butilo

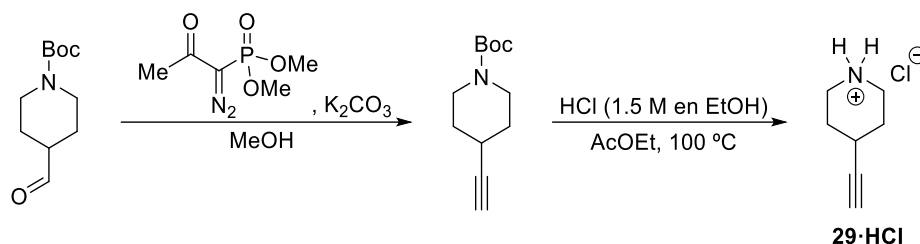


En un matraz seco de fondo redondo, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de la *N*-metil-1-((trimetilsilil)etinil)fenil)metanamina (4.95 mmol) en una mezcla de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ 1:1 (20 mL) sobre la que se adicionó el Boc_2O (1.6 mL, 6.93 mmol, 1.4 eq) y la DMAP (0.05 g, 0.396 mmol, 0.08 eq). La mezcla resultante se mantuvo bajo agitación durante 10 horas. Transcurrido ese tiempo la mezcla se llevó a sequedad y el residuo se redisolvió en una mezcla $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 10:1 (11 mL) con KOH (0.25 g) y se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Transcurrido ese tiempo, la mezcla se llevó a sequedad y el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:9 como eluyente para dar el (2-etinilbencil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (0.48 g, 40%) como un aceite amarillo. **EM (IQ)**, m/z (%): 246 ($M+1$, 100).

➤ Síntesis del hidrocloreto de la 1-(2-etinilfenil)-*N*-metilmetanamina **28·HCl**



En un matraz de fondo redondo provisto de barra magnética se preparó una disolución del (2-etinilbencil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (0.2 g, 0.82 mmol) en AcOEt (1 mL). A continuación, se adicionó una disolución alcohólica de HCl (1.5 M en EtOH , 5 mL, 6.1 mmol, 7.5 eq) que se calentó a 100 °C durante 3 horas. A continuación, se concentró a sequedad proporcionando **28·HCl** (0.131 g, 89%) como un semisólido verdoso. **^1H RMN** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.69 (sa, 2H), 7.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.42 (s, 1H), 2.53 (s, 3H). **^{13}C RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 133.0 (CH), 132.1 (C), 130.6 (CH), 129.8 (CH), 129.3 (CH), 123.2 (C), 83.7 (C), 80.6 (CH), 49.1 (CH_2), 31.3 (CH_3).

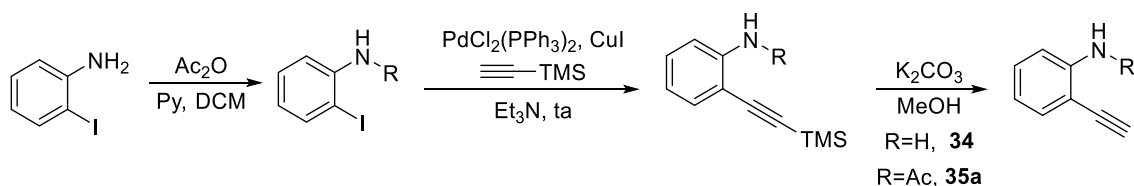
12.7.1.12 Síntesis del hidrocloreto de la 4-etinilpiperidina **29·HCl**²⁰⁴Esquema 167. Síntesis de la amina secundaria **29·HCl**➤ Síntesis del 4-etinilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

En un matraz seco de fondo redondo, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una suspensión del 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.3 g, 1.41 mmol) y el K₂CO₃ (0.39 g, 2.82 mmol, 2 eq) en MeOH (15 mL). A continuación se adicionó una disolución de (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (0.27 g, 1.4 mmol, 1 eq) en MeOH (3 mL) que se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación se concentró a sequedad y el residuo resultante se redisolvió en Et₂O (5 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución diluida de NaHCO₃, se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad para obtener el 4-etinilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite amarillo que se empleó en el siguiente paso sin más purificación.

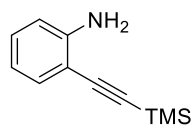
➤ Síntesis del hidrocloreto de la 4-etinilpiperidina **29·HCl**

En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del 4-etinilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.28 g, 1.34 mmol) en AcOEt (10 mL). A continuación, se adicionó una disolución alcohólica de HCl (1.5 M en EtOH) (6.7 mL, 10.05 mmol, 7.5 eq) que se calentó a 100 °C durante 12 horas. A continuación, se concentró la mezcla a sequedad proporcionando **29·HCl** (0.186 g, 96%) como un sólido anacarado. ¹H RMN (500 MHz, D₂O) δ (ppm): 5.88 (ddd, *J* = 12.3, 8.0, 3.7 Hz, 2H), 5.64 (ddd, *J* = 12.3, 8.0, 3.7 Hz, 2H), 5.35 (dddt, *J* = 10.0, 6.3, 3.7, 2.2 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.61 – 4.51 (m, 2H), 4.42 – 4.29 (m, 2H). ¹³C RMN, DEPT (126 MHz, D₂O) δ 85.4 (C), 71.33 (CH), 41.9 (2 x CH₂), 27.5 (2 x CH₂), 24.0 (CH). EM (IQ), *m/z* (%): 110 (M+1, 100). EMAR (IQ, M⁺+1) calculada para C₇H₁₂N: 110.0965; encontrada: 110.0964. P_f: 177-181 °C.

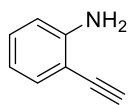
²⁰⁴ Raimundo, B. C.; Oslob, J. D.; Braisted, A.C.; Hyde, J.; McDonell, R. S.; Randal, M.; Waal, N. D.; Wilkinson, J.; Yu, C. H.; Arkin, M. R. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3111.

12.7.1.13 Síntesis de la 2-etinilanilina **34** y la acetanilida **35a**Esquema 168. Síntesis de la anilina **34** y la acetanilida **35a**

➤ Síntesis de la 2-((trimetilsilil)etnil)anilina

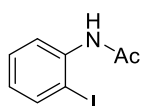


Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira empleando la 2-yodoanilina (1 g, 4.57 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.064 g, 0.091 mmol, 0.02 eq), CuI (0.009 g, 0.046 mmol, 0.01 eq), trimetilsililacetileno (0.78 mL, 2.48 mmol, 1.2 eq) y Et_3N (18 mL) a temperatura ambiente. Una vez finalizada y elaborada, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 3:7 como eluyente para obtener la 2-((trimetilsilil)etnil)anilina (0.86 g, 99%) como un sólido marrón. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 1H), 6.71 – 6.60 (m, 2H), 4.22 (sa, 2H), 0.26 (s, 9H).

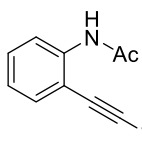
➤ Síntesis de la 2-etinilanilina **34**²⁰⁵

En un matraz seco de fondo redondo, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de la 2-((trimetilsilil)etnil)anilina (0.86 g, 4.55 mmol) en MeOH (15 mL). A continuación se añadió K_2CO_3 (0.63 g, 4.55 mmol, 1 eq) y la mezcla se dejó bajo agitación a temperatura ambiente. Tras su concentración a sequedad, el residuo se redisolvió en AcOEt (10 mL) y se lavó con agua (10 mL). La mezcla se extrajo con AcOEt (2 x 10 mL) y la combinación de fases orgánicas se secó con Na_2SO_4 anhidro, filtró y llevó a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 2:8 para obtener **34** (0.38 g, 72%) como un aceite negro. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.33 (ddd, $J = 7.4, 1.6, 0.7$ Hz, 1H), 7.15 (ddd, $J = 8.2, 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.72 – 6.65 (m, 2H), 4.24 (sa, 2H), 3.38 (s, 1H). $^{13}\text{C RMN, DEPT}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148.5 (C), 132.4 (CH), 130.0 (CH), 117.5 (CH), 114.2 (CH), 106.3 (C), 82.7 (CH), 80.6 (C). **EM (IQ)**, m/z (%): 118 ($M+1$, 100).

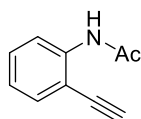
²⁰⁵ Sakai, N.; Annaka, K.; Konakahara, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3653.

➤ Síntesis de la *N*-(2-yodofenil)acetamida

En un matraz seco de fondo redondo, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de la 2-yodoanilina (1.55 g, 7.06 mmol) en DCM seco (14 mL). A continuación, se adicionó el anhídrido acético (0.8 mL, 8.47 mmol, 1.2 eq) y la mezcla se mantuvo con agitación durante 21 horas. A continuación se añadió una disolución saturada de Na_2CO_3 (10 mL) que se extrajo con DCM (2 x 10 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na_2SO_4 anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se empleó en el siguiente paso sin más purificación. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.62 (sa, 1H), 8.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 8.1, 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 6.85 (td, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H).

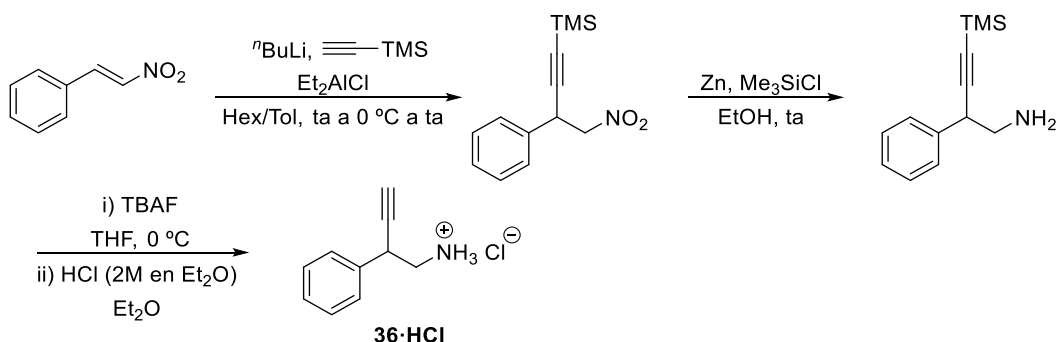
➤ Síntesis de la *N*-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetamida

Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira empleando la *N*-(2-yodofenil)acetamida (1.74 g, 6.65 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.093 g, 0.133 mmol, 0.02 eq), CuI (0.013 g, 0.067 mmol, 0.01 eq), trimetilsililacetileno (1.12 mL, 7.98 mmol, 1.2 eq) y Et_3N (27 mL) a temperatura ambiente. Una vez finalizada y elaborada, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hexano 2:8 como eluyente, para obtener la *N*-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetamida (1.43 g, 93%) como un sólido blanquecino. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.99 (sa, 1H), 7.44 – 7.28 (m, 2H), 7.01 (ddd, $J = 8.4, 6.2, 1.1$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 0.30 (s, 9H).

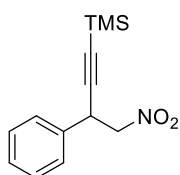
➤ Síntesis de la *N*-(2-ethynylphenyl)acetamida **35a**²⁰⁵

En un matraz seco de fondo redondo, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de la *N*-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetamida (1.43 g, 6.19 mmol) en THF (21 mL). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se adicionó TBAF (1M en THF, 7.4 mL, 7.42 mmol, 1.2 eq). Tras 1 hora y media de reacción (ccf AcOEt), se añadió una disolución saturada de NH_4Cl (20 mL) que se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na_2SO_4 anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 3:7 y AcOEt/Hex 1:1 como eluyente para obtener **35a** (0.75 g, 77%) como un sólido blanco. **EM (IQ)**, m/z (%): 160 ($M+1$, 100).

12.7.1.14 Síntesis de la 2-fenil-4-(trimetilsilil)but-3-in-1-amina 36·HCl

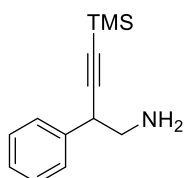


Esquema 169. Síntesis de la amina 36·HCl

➤ Síntesis del trimetil(4-nitro-3-fenilbut-1-in-1-il)silano²⁰⁶

En un matraz seco de fondo redondo, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de $n\text{BuLi}$ (2.5 M en hexano, 5.2 mL, 13.08 mmol, 1.3 eq) en hexano (10 mL) y se enfrió la mezcla a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación, se adicionó una disolución del trimetilsililacetileno (1.85 mL, 13.08 mmol, 1.3 eq) en hexano (10 mL) y se dejó que la mezcla alcanzase temperatura ambiente manteniendo la agitación durante 30 minutos. A continuación, se enfrió la mezcla a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó el cloruro de dietilaluminio (1M en hexano, 13.1 mL, 13.08 mmol, 1.3 eq) dejando que la mezcla de nuevo alcanzase temperatura ambiente. Transcurridas 2 horas, se adicionó una disolución del (*E*)-(2-nitrovinil)benceno (1.5 g, 10.06 mmol) en tolueno (15 mL). Al cabo de 1 hora se vertió la mezcla sobre 200 mL de HCl (0.2 M) a la que se añadió disolución saturada de NaCl (50 mL). La mezcla se extrajo con Et_2O (3 x 50 mL) y la combinación de fases orgánicas se secó con Na_2SO_4 anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:9 y AcOEt/Hex 1:1 como eluyente para obtener el trimetil(4-nitro-3-fenilbut-1-in-1-il)silano (0.92 g, 37%) como un aceite amarillo. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.42 – 7.28 (m, 4H), 7.22 – 7.14 (m, 1H), 4.70 – 4.42 (m, 3H), 0.18 (s, 9H).

➤ Síntesis de la 2-fenil-4-(trimetilsilil)but-3-in-1-amina

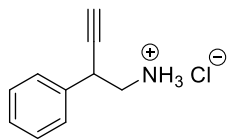


En un matraz seco de fondo redondo, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del trimetil(4-nitro-3-fenilbut-1-in-1-il)silano (0.41 g, 1.65 mmol) en EtOH (24 mL). A continuación, se añadió el Zn (5.4 g, 82.5 mmol, 50 eq) y el cloruro de trimetilsililo muy lentamente (6.3 mL, 49.5 mmol, 30 eq). Una vez finalizada la reacción, se

²⁰⁶ Pecunioso, A.; Menicagli, R. J. *Org. Chem.* **1989**, 54, 2391.

filtró sobre celita lavando con MeOH y se concentró a sequedad. El residuo resultante se empleó en el siguiente paso sin más purificación.

➤ Síntesis del hidrocloreto de la 2-fenil-4-(trimetilsilil)but-3-in-1-amina **36·HCl**



En un matraz seco de fondo redondo, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de la 2-fenil-4-(trimetilsilil)but-3-in-1-amina (0.358 g, 1.65 mmol) en THF (17 mL). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se adicionó TBAF (1M en THF, 5 mL, 4.95 mmol, 3eq). Tras 4 horas de reacción, se añadió una disolución acuosa de NH₄OH (50%, 3 mL aprox.) y H₂O (10 mL). La mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 10 mL) y la combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad. A continuación se empleó directamente el procedimiento general para la formación de los hidrocloreto de aminas empleando la 2-fenil-4-(trimetilsilil)but-3-in-1-amina (0.225 g, 1.55 mmol) en una pequeña cantidad de Et₂O (3 mL aprox.) a la que se adicionó una disolución etérea de HCl (2M en Et₂O) hasta alcanzar pH ácido para obtener el hidrocloreto de **36·HCl** (0.150 g, 54%) como un sólido anaranjado. **¹H RMN** (300 MHz, MeOD) δ (ppm): 7.51 – 7.26 (m, 5H), 4.15 (ddd, *J* = 8.8, 5.8, 2.5 Hz, 1H), 3.32 – 3.07 (m, 2H), 2.98 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, MeOD) δ (ppm): 137.7 (C), 130.1 (2 x CH), 129.2 (CH), 128.7 (2 x CH), 81.7 (C), 76.3 (CH), 46.3 (CH₂), 37.0 (CH). **EM (IQ)**, *m/z* (%): 146 (*M*+1, 100), 129 (71), 128 (12), 115 (5), 91 (4). **EMAR (IQ, *M*⁺+1)** calculada para C₁₀H₁₂N: 146.0965; encontrada: 146.0964. **Pf**: 183-185 °C.

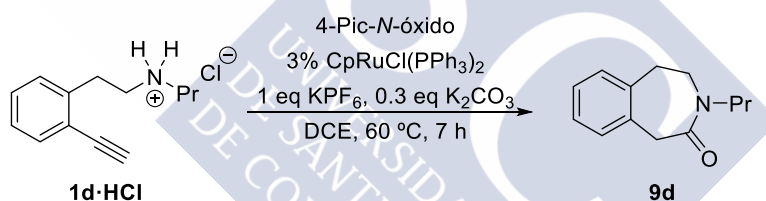
12.7.2 Reacciones de ciclación oxidante para la formación de lactamas

Procedimientos generales

Procedimiento general $Ru + K_2CO_3$: en un tubo sellado se preparó una suspensión de $CpRuCl(PPh_3)_2$ (0.004 g, 0.006 mmol, 0.03 eq), K_2CO_3 (0.008 g, 0.06 mmol, 0.3 eq), KPF_6 (0.037 g, 0.2 mmol, 1 eq), N -óxido (0.024 g, 0.22 mmol, 1.1 eq) y el hidrocloreuro de amina (0.045 g, 0.2 mmol, 1 eq) en 2 mL de DCE que se calentó a 60 °C. Una vez consumida la sustancia de partida se dejó que la mezcla alcanzase temperatura ambiente a la que se le añadió una disolución saturada de $CuSO_4$ (5 mL). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 mL) y la combinación de fases orgánicas se secó con Na_2SO_4 anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla $AcOEt/Hex$ como eluyente.

Procedimiento general Ru : igual que el procedimiento general anterior empleando directamente las aminas y sin adición de K_2CO_3 .

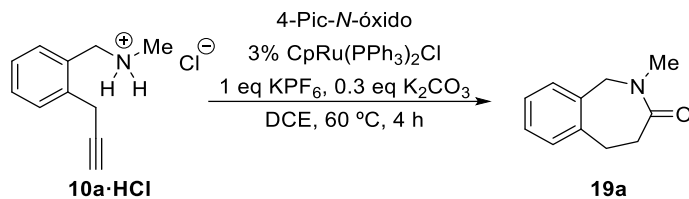
12.7.2.1 Síntesis de la 3-propil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[d]azepin-2-ona **9d**



Esquema 170. Formación de la 3-benzazepinona **9d**

Se siguió el procedimiento general $Ru + K_2CO_3$ empleando el $CpRuCl(PPh_3)_2$ (0.004 g, 0.006 mmol, 0.03 eq), K_2CO_3 (0.008 g, 0.06 mmol, 0.3 eq), KPF_6 (0.037 g, 0.2 mmol, 1 eq), N -óxido (0.024 g, 0.22 mmol, 1.1 eq) y **1d·HCl** (0.045 g, 0.2 mmol, 1 eq) en 2 mL de DCE que se calentó a 60 °C durante 7 h. Tras la elaboración el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla $AcOEt/Hex$ 1:1 como eluyente para obtener **9d** (0.04 g, 97%) como un aceite amarillo. **1H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.18-7.14 (m, 1H), 7.13 – 7.10 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.77 – 3.61 (m, 2H), 3.44 – 3.30 (m, 2H), 3.15 – 3.09 (m, 2H), 1.58 (sx, J = 7.4 Hz, 2H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **^{13}C RMN, DEPT** (126 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 171.8 (CO), 135.9 (C), 131.8 (C), 131.1 (CH), 130.3 (CH), 127.1 (CH), 126.6 (CH), 48.7 (CH_2), 46.5 (CH_2), 43.4 (CH_2), 32.9 (CH_2), 21.6 (CH_2), 11.4 (CH_3). **EM (IQ)**, m/z (%): 204 ($M+1$, 100). **EMAR (IQ, $M^+ + 1$)** calculada para $C_{13}H_{18}NO$: 203.1310; encontrada: 203.1315.

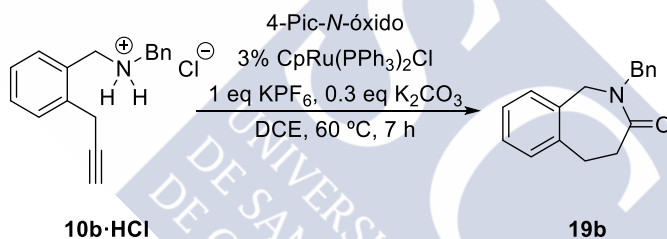
12.7.2.2 Síntesis de la 2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-benzo[*c*]azepin-3-ona 19a



Esquema 171. Formación de la 2-benzazepinona **19a**

Se siguió el procedimiento general $R_{II} + K_2CO_3$ empleando el $CpRuCl(PPh_3)_2$ (0.004 g, 0.006 mmol, 0.03 eq), K_2CO_3 (0.008 g, 0.06 mmol, 0.3 eq), KPF_6 (0.037 g, 0.2 mmol, 1 eq), *N*-óxido (0.024 g, 0.22 mmol, 1.1 eq) y **10a·HCl** (0.039 g, 0.2 mmol, 1 eq) en 2 mL de DCE que se calentó a 60 °C durante 4 h. Tras la elaboración el residuo resultante se analizó por RMN y CG-MS observando un rendimiento del 67%. Los datos espectroscópicos observados coinciden con los previamente descritos en la bibliografía.²⁰⁷

12.7.2.3 Síntesis de la 2-bencil-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-benzo[*c*]azepin-3-ona 19b

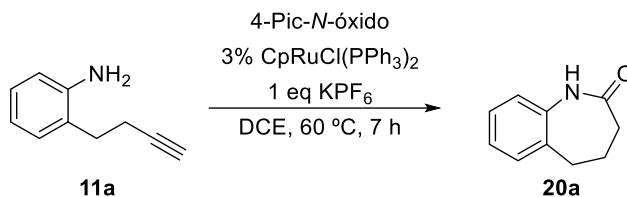


Esquema 172. Formación de la 2-benzazepinona **19b**

Se siguió el procedimiento general $R_{II} + K_2CO_3$ empleando el $CpRuCl(PPh_3)_2$ (0.004 g, 0.006 mmol, 0.05 eq), K_2CO_3 (0.008 g, 0.06 mmol, 0.3 eq), KPF_6 (0.037 g, 0.2 mmol, 1 eq), *N*-óxido (0.024 g, 0.22 mmol, 1.1 eq) y **10b·HCl** (0.054 g, 0.2 mmol, 1 eq) en 2 mL de DCE que se calentó a 60 °C durante 7 h. Tras la elaboración el residuo resultante se analizó por RMN y CG-MS observando un rendimiento del 46%.

²⁰⁷ Kamimura, A.; Taguchi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2335.

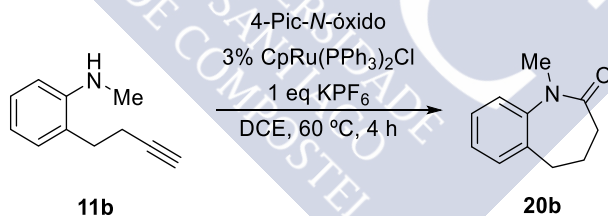
12.7.2.4 Síntesis de la 1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*b*]azepin-2-ona **20a**²⁰⁸



Esquema 173. Formación de la 1-benzazepinona **20a**

Se siguió el procedimiento general *Ru* empleando el CpRuCl(PPh₃)₂ (0.004 g, 0.006 mmol, 0.03 eq), KPF₆ (0.037 g, 0.2 mmol, 1 eq), *N*-óxido (0.024 g, 0.22 mmol, 1.1 eq) y **11a** (0.029 g, 0.2 mmol, 1 eq) en 2 mL de DCE que se calentó a 60 °C durante 7 h. Tras la elaboración el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 3:7 como eluyente para obtener **20a** (0.017 g, 53%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.70 (sa, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 7.13 (td, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.01 – 6.93 (m, 1H), 2.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.29 – 2.17 (m, 2H). ¹³C RMN, DEPT (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.2 (CO), 137.9 (C), 134.5 (C), 130.0 (CH), 127.6 (CH), 125.9 (CH), 121.9 (CH), 32.9 (CH₂), 30.5 (CH₂), 28.6 (CH₂). **EM (IQ)**, *m/z* (%): 162 (*M*+1, 100).

12.7.2.5 Síntesis de la 1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*b*]azepin-2-ona **20b**²⁰⁹



Esquema 174. Formación de la 1-benzazepinona **20b**

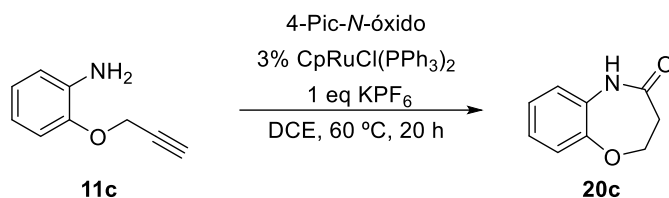
Se siguió el procedimiento general *Ru* empleando el CpRuCl(PPh₃)₂ (0.004 g, 0.006 mmol, 0.03 eq), KPF₆ (0.037 g, 0.2 mmol, 1 eq), *N*-óxido (0.024 g, 0.22 mmol, 1.1 eq) y **11b** (0.032 g, 0.2 mmol, 1 eq) en 2 mL de DCE que se calentó a 60 °C durante 4 h. Tras la elaboración el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 3:7 como eluyente para obtener **20b** (0.018 g, 51%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.29 (ddd, *J* = 7.9, 7.0, 1.8 Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.2 Hz,

²⁰⁸ De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porchedo, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6272.

²⁰⁹ Donets, P. A.; Cramer, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11772.

2H), 2.19 – 2.14 (m, 2H). **¹³C RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.5 (CO), 143.9 (C), 135.3 (C), 129.4 (CH), 127.6 (CH), 126.2 (CH), 122.4 (CH), 35.3 (CH₃), 33.3 (CH₂), 30.2 (CH₂), 29.0 (CH₂). **EM (IQ)**, m/z (%): 176 (M+1, 100). **EMAR (IQ, M⁺+1)** calculada para C₁₁H₁₄NO: 176.1064; encontrada: 176.1070.

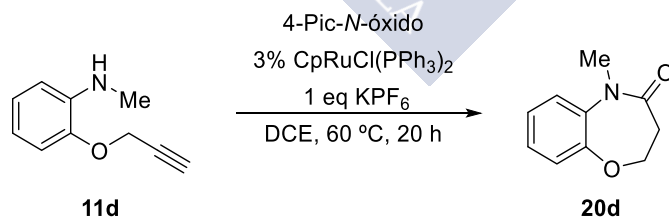
12.7.2.6 Síntesis de 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-ona **20c**²¹⁰



Esquema 175. Formación de la 1-benzoxazepinona **20c**

Se siguió el procedimiento general *Ru* empleando el CpRuCl(PPh₃)₂ (0.004 g, 0.006 mmol, 0.05 eq), KPF₆ (0.037 g, 0.2 mmol, 1 eq), *N*-óxido (0.024 g, 0.22 mmol, 1.1 eq) y **11c** (0.029 g, 0.2 mmol, 1 eq) en 2 mL de DCE que se calentó a 60 °C durante 20 h. Tras la elaboración el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:1 y AcOEt como eluyente para obtener **20c** (0.017 g, 53%) como un semisólido ocre. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.28 (sa, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 3H), 6.99 – 6.94 (m, 1H), 4.46 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.86 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H). **¹³C RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.01 (CO) 148.8 (C), 129.0 (C), 125.6 (CH), 124.0 (CH), 122.3 (CH), 121.9 (CH), 69.0 (CH₂), 37.1 (CH₂). **EM (IQ)**, m/z (%): 164 (M+1, 100).

12.7.2.7 Síntesis de la 5-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-ona **20d**



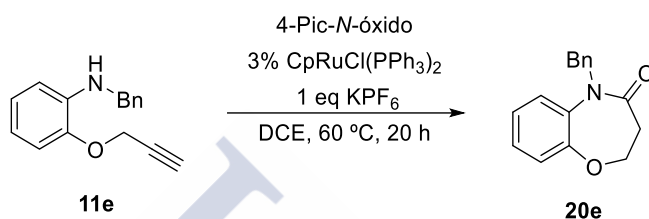
Esquema 176. Formación de la 1-benzoxazepinona **20d**

Se siguió el procedimiento general *Ru* empleando el CpRuCl(PPh₃)₂ (0.004 g, 0.006 mmol, 0.03 eq), KPF₆ (0.037 g, 0.2 mmol, 1 eq), *N*-óxido (0.024 g, 0.22 mmol, 1.1 eq) y **11d** (0.032 g, 0.2 mmol, 1 eq) en 2 mL de DCE que se calentó a 60 °C durante 20 h. Tras la elaboración el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de

²¹⁰ Tandon, V. K.; Awasthi, A. K.; Maurya, H. K.; Mishra, P. J. *Heterocycl. Chem.* **2012**, 49, 424.

gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:1 y AcOEt como eluyente para obtener **20d** (0.017 g, 53%) como un aceite amarillo. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.21 – 7.07 (m, 4H), 4.57 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.64 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H). **¹³C RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.0 (CO), 149.5 (C), 138.3 (C), 127.0 (CH), 125.2 (CH), 123.1 (CH), 122.9 (CH), 74.5 (CH₂), 35.2 (CH₂), 35.0 (CH₃). **EM (IQ)**, *m/z* (%): 178 (M+1, 100). **EMAR (IQ, M⁺+1)** calculada para C₁₀H₁₂NO₂: 178.0860; encontrada: 178.0863.

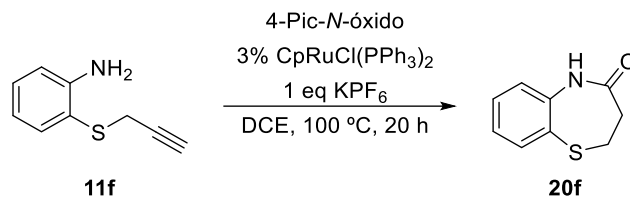
12.7.2.8 Síntesis de la 5-bencil-2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-ona **20e**



Esquema 177. Formación de la 1-benzoxazepinona **20e**

Se siguió el procedimiento general *R* empleando el CpRuCl(PPh₃)₂ (0.004 g, 0.006 mmol, 0.03 eq), KPF₆ (0.037 g, 0.2 mmol, 1 eq), *N*-óxido (0.024 g, 0.22 mmol, 1.1 eq) y **11e** (0.047 g, 0.2 mmol, 1 eq) en 2 mL de DCE que se calentó a 60 °C durante 20 h. Tras la elaboración el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 3:7 como eluyente para obtener **20e** (0.035 g, 70%) como un aceite amarillo. **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.30 – 7.07 (m, 9H), 5.07 (s, 2H), 4.62 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H). **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.2 (CO), 149.9 (C), 137.5 (C), 137.3 (C), 128.7 (2 x CH), 127.3 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (2 x CH), 125.2 (CH), 123.2 (CH), 123.0 (CH), 74.6 (CH₂), 51.0 (CH₂), 35.3 (CH₂). **EM (IQ)**, *m/z* (%): 254 (M+1, 100). **EMAR (IQ, M⁺+1)** calculada para C₁₆H₂₂NO₂: 254.1176; encontrada: 254.1176.

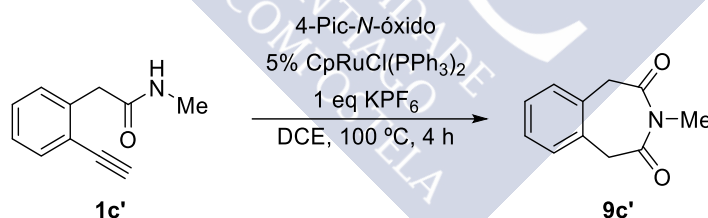
12.7.2.9 Síntesis de la 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]tiazepin-4(5*H*)-ona **20f**²¹¹



Esquema 178. Formación de la 1-benzotiazepinona **20f**

Se siguió el procedimiento general *Ru* empleando el $\text{CpRuCl(PPh}_3\text{)}_2$ (0.008 g, 0.012 mmol, 0.03 eq), KPF_6 (0.074 g, 0.4 mmol, 1 eq), *N*-óxido (0.048 g, 0.44 mmol, 1.1 eq) y **11f**²¹² (0.065 g, 0.4 mmol, 1 eq) en 3 mL de DCE que se calentó a 100 °C durante 20 h. Tras la elaboración el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 4:6 como eluyente para obtener **20f** (0.019 g, 28%) como un semisólido marrón (se recuperó también sustancia de partida sin reaccionar). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.41 (sa, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.35 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.16 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 3.48 – 3.41 (m, 2H), 2.63 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H). **¹³C RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.0 (CO), 141.6 (C), 135.6 (CH), 129.9 (CH), 127.0 (C), 126.6 (CH), 123.4 (CH), 34.5 (CH_2), 33.7 (CH_2). **EM (IQ)**, m/z (%): 180 ($M+1$, 100).

12.7.2.10 Síntesis de la 3-metil-1,5-dihidro-2*H*-benzo[*d*]azepin-2,4(3*H*)-diona **9c'**



Esquema 179. Formación de la imida cíclica **9c'**

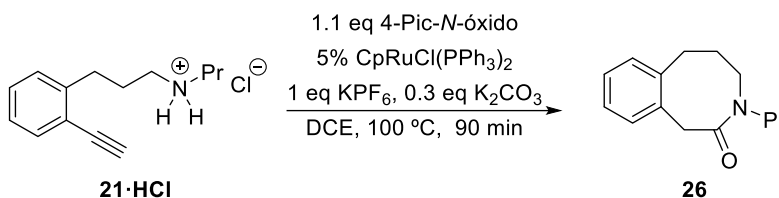
Se siguió el procedimiento general *Ru* empleando el $\text{CpRuCl(PPh}_3\text{)}_2$ (0.07 g, 0.01 mmol, 0.05 eq), KPF_6 (0.037 g, 0.2 mmol, 1 eq), *N*-óxido (0.024 g, 0.22 mmol, 1.1 eq) y **1c'** (0.035 g, 0.2 mmol, 1 eq) en 2 mL de DCE que se calentó a 100 °C durante 4 h. Tras la elaboración el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 3:7 como eluyente para obtener **9c'** (0.028 g, 73%) como agujas anaranjadas. **¹H RMN** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.30 – 7.27 (m,

²¹¹ Becerra-Figueroa, L.; Ojeda-Porras, A.; Gamba-Sánchez, D. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4544.

²¹² Gracias a Damián Padín Santos por compartir **11f**.

4H), 4.11 (s, 4H), 3.13 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.0 (CO), 131.9 (2 x C), 128.6 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 45.0 (CH_2), 29.8 (CH_3). **EM (IQ)**, m/z (%): 190 ($\text{M}+1$, 100), 163 (3), 162 (28). **EMAR (IQ, M^++1)** calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2$: 190.0862; encontrada: 190.0863.

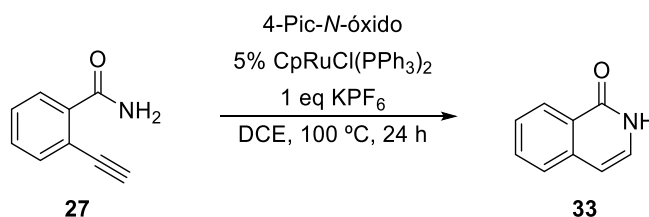
12.7.2.11 Síntesis de la 3-propil-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[*d*]azocin-2(1*H*)-ona **26**



Esquema 180. Síntesis de la benzazocinona **26**

Se siguió el procedimiento general $R\text{H} + \text{K}_2\text{CO}_3$ empleando el $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (0.007 g, 0.01 mmol, 0.05 eq), K_2CO_3 (0.008 g, 0.06 mmol, 0.3 eq), KPF_6 (0.037 g, 0.2 mmol, 1 eq), *N*-óxido (0.024 g, 0.22 mmol, 1.1 eq) y **21·HCl** (0.047 g, 0.2 mmol, 1 eq) en 2 mL de DCE que se calentó a 100 °C durante 90 min. Tras la elaboración el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 3:7 y 1:1 como eluyente para obtener **26** (0.039 g, 90%) como un aceite amarillo. Los datos espectroscópicos se han comparado con el análogo NH.²¹³ ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): (243K): 7.41 (dd, $J = 6.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.21 – 7.08 (m, 3H), 4.07 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 15.8, 11.3$ Hz, 1H), 3.46 – 3.24 (m, 3H), 3.07 – 2.83 (m, 3H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 1.64 – 1.53 (m, 1H), 1.53 – 1.33 (m, 2H), 0.75 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): (243K): 173.0 (CO), 139.9 (C), 136.0 (C), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 127.2 (CH), 127.2 (CH), 51.4 (CH_2), 49.5 (CH), 40.2 (CH), 36.7 (CH), 30.2 (CH), 20.9 (CH), 11.3 (CH_3). **EM (IQ)**, m/z (%): 218 ($\text{M}+1$, 100). **EMAR (IQ, M^++1)** calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}$: 217.1467; encontrada: 217.1469.

12.7.2.12 Síntesis de la isoquinolin-1(2*H*)-ona

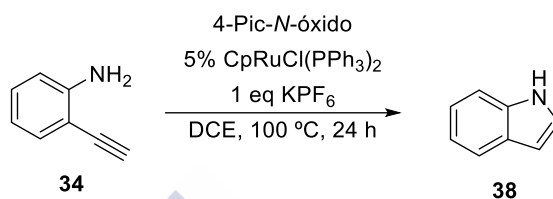


Esquema 181. Formación de la isoquinolinona **33**

²¹³ Estudio sobre la conformación de las lactamas de 8 eslabones: Witosińska, A.; Musielak, B.; Serda, P.; Owińska, M.; Rys, B. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 9784.

Se siguió el procedimiento general *Ru* empleando el $\text{CpRuCl(PPh}_3)_2$ (0.015 g, 0.02 mmol, 0.05 eq), KPF_6 (0.074 g, 0.4 mmol, 1 eq), *N*-óxido (0.048 g, 0.44 mmol, 1.1 eq) y la 2-etinilanilina **27** (0.047 g, 0.4 mmol, 1 eq) en 4 mL de DCE que se calentó a 100 °C durante 24 h. Tras la elaboración el residuo resultante se analizó por ^1H RMN y CG-MS observando un 48% de la isoquinolin-1(2*H*)-ona, coincidiendo con los datos espectroscópicos previamente descritos en la bibliografía.^{31a}

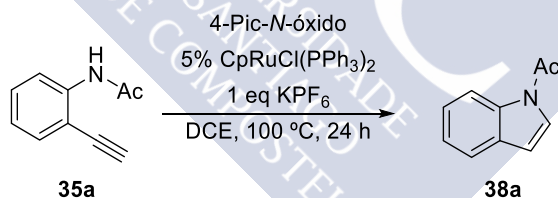
12.7.2.13 Síntesis del 1*H*-indol



Esquema 182. Formación del indol **38**

Se siguió el procedimiento general *Ru* empleando el $\text{CpRuCl(PPh}_3)_2$ (0.015 g, 0.02 mmol, 0.05 eq), KPF_6 (0.074 g, 0.4 mmol, 1 eq), *N*-óxido (0.048 g, 0.44 mmol, 1.1 eq) y la 2-etinilanilina **34** (0.047 g, 0.4 mmol, 1 eq) en 4 mL de DCE que se calentó a 100 °C durante 24 h. Tras la elaboración el residuo resultante se analizó por ^1H RMN y CG-MS observando un 20% del 1*H*-indol, coincidiendo con los datos espectroscópicos previamente descritos en la bibliografía.^{31a}

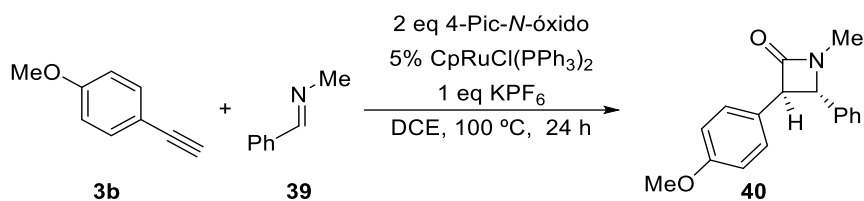
12.7.2.14 Síntesis de la 1-(1*H*-indol-1-il)etan-1-ona



Se siguió el procedimiento general *Ru* empleando el $\text{CpRuCl(PPh}_3)_2$ (0.015 g, 0.02 mmol, 0.05 eq), KPF_6 (0.074 g, 0.4 mmol, 1 eq), *N*-óxido (0.048 g, 0.44 mmol, 1.1 eq) y la acetanilida **35a** (0.064 g, 0.4 mmol, 1 eq) en 4 mL de DCE que se calentó a 100 °C durante 24 h. Tras la elaboración el residuo resultante se analizó por ^1H RMN y CG-MS observando un 45% de **38a**, coincidiendo con los datos espectroscópicos previamente descritos en la bibliografía.^{31a}

12.8 Cicloadición intermolecular [2+2]

- Síntesis de la (3R,4S)-3-(4-metoxifenil)-1-metil-4-fenilazetidin-2-ona¹⁰⁴



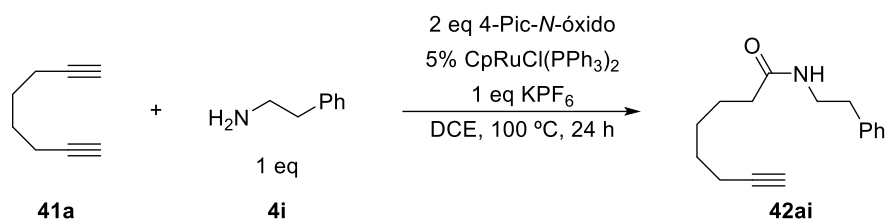
Esquema 183. Formación de la β -lactama **40**

En un tubo sellado provisto de barra magnética se preparó una suspensión del CpRuCl(PPh₃)₂ (0.015 g, 0.02 mmol, 0.05 eq), KPF₆ (0.074 g, 0.4 mmol, 1 eq), **3b** (0.062 mL, 0.48 mmol, 1.2 eq), la imina²¹⁴ (0.048 g, 0.4 mmol, 1 eq) y el *N*-óxido de la 4-picolina (0.087 g, 0.8 mmol, 2 eq) en 1.2 mL de DCE. La mezcla se calentó a 100 °C durante 24 horas. Transcurrido ese tiempo, se añadió una disolución saturada de CuSO₄ (15 mL) que se extrajo con DCM (3 x 10 mL). La combinación de fases orgánicas se secó, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica en gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 3:7 como eluyente para obtener la β -lactama **40** (0.102 g, 95%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.47 – 7.29 (m, 5H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.40 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.12 – 4.09 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (s, 3H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.8 (CO), 159.1 (C), 137.5 (C), 129.2 (2 x CH), 128.7 (CH), 128.6 (2 x CH), 127.2 (C), 126.3 (2 x CH), 114.4 (2 x CH), 65.8 (CH), 65.3 (CH), 55.3 (CH₃), 27.1 (CH₃). EM (IQ), *m/z* (%): 268 (M+1, 100), 211 (5), 177 (2). EMAR (IQ, M⁺+1), calculada para C₁₇H₁₈NO₂: 268.1334; encontrada: 268.1332.

²¹⁴ La (*E*)-*N*-metil-1-fenilmetanimina se preparó según la referencia 104.

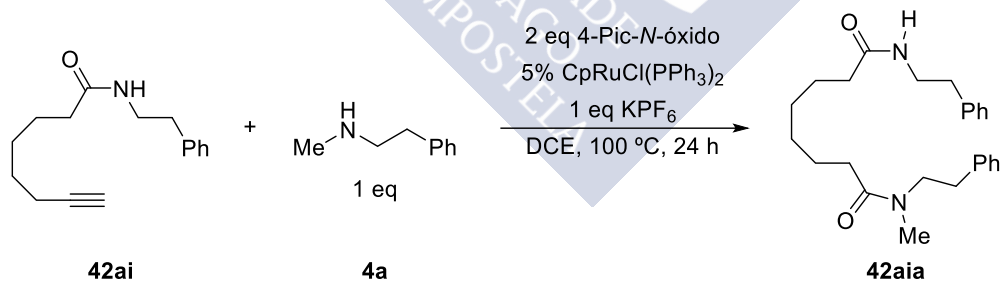
12.9 Doble amidación oxidante de diinos intermolecular

12.9.1 Reacciones de amidación oxidante



Esquema 184. Formación de la alquinilamida **42ai**

Siguiendo el procedimiento general B_{Ru} de las amidaciones oxidantes intermoleculares se emplearon $\text{CpRuCl(PPh}_3)_2$ (0.029 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), KPF_6 (0.074 g, 0.4 mmol, 1 eq), *N*-óxido (0.087 g, 0.8 mmol, 2 eq), el octa-1,7-diino **41a** (0.053 g, 0.4 mmol, 1 eq) y la fenetilamina **4i** (0.5 mL, 0.4 mmol, 1 eq) en 3 mL de DCE que se calentó a 100 °C durante 24 h. Tras la elaboración el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 4:6 como eluyente para obtener **42ai** (0.067 g, 69%) como un aceite amarillo. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.37 – 7.16 (m, 5H), 5.56 (sa, 1H), 3.53 (c, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.16 (dt, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 4H), 1.94 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.69 – 1.47 (m, 4H), 1.47 – 1.35 (m, 2H). $^{13}\text{C RMN, DEPT}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.0 (CO), 139.0 (C), 128.9 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 126.6 (CH), 84.5 (C), 68.4 (CH), 40.6 (CH_2), 36.7 (CH_2), 35.8 (CH_2), 28.4 (CH_2), 28.2 (CH_2), 25.3 (CH_2), 18.4 (CH_2). **EM (IQ)**, m/z (%): 244 ($\text{M}+1$, 100). **EMAR (IQ, M^++1)**, calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}$: 244.1623; encontrada: 244.1625.



Esquema 185. Formación de la diamida **42aia**

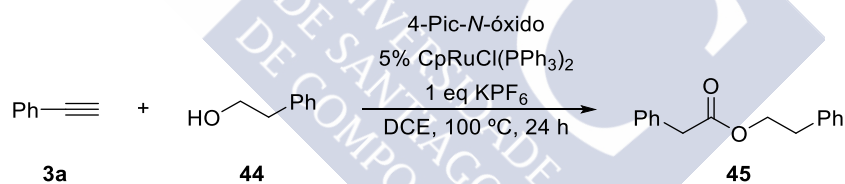
Siguiendo el procedimiento general B_{Ru} de las amidaciones oxidantes intermoleculares se emplearon el $\text{CpRuCl(PPh}_3)_2$ (0.006 g, 0.008 mmol, 0.05 eq), KPF_6 (0.03 g, 0.16 mmol, 1 eq), *N*-óxido (0.036 g, 0.33 mmol, 2 eq), la *N*-fenetiloct-7-inamida (0.039 g, 0.16 mmol, 1 eq)

y la *N*-metilfenetilamina (0.024 mL, 0.16 mmol, 1 eq) en 1 mL de DCE. Tras la elaboración el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando AcOEt como eluyente para obtener la *N1*-metil-*N1,N8*-difenetiloctanodiamida (0.027 g, 43%) como un aceite amarillo. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): mezcla de rotámeros: 7.34 – 7.27 (m, 7H), 7.25 – 7.13 (m, 13H), 5.50 (sa, 2H), 3.60 – 3.55 (m, 2H), 3.51 (dtd, *J* = 9.6, 5.9, 4.8, 2.3 Hz, 6H), 2.94 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.85 – 2.80 (m, 8H), 2.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.19 – 1.99 (m, 6H), 1.71 – 1.42 (m, 10H), 1.38 – 1.15 (m, 6H). **¹³C RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): mezcla de rotámeros: 173.2 (CO), 173.2 (CO), 173.1 (CO), 172.9 (CO), 140.3 (C), 139.4 (C), 139.1 (C), 138.4 (C), 129.0 (2 x CH), 128.9 (4 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.7 (4 x CH), 128.6 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 126.9 (CH), 126.6 (CH), 126.4 (CH), 126.2 (CH), 60.6 (CH₂), 53.2 (CH₂), 51.8 (CH₂), 50.0 (CH₂), 40.6 (CH₂), 36.8 (CH₂), 36.2 (CH₃), 35.9 (CH₂), 35.1 (CH₂), 33.9 (CH₂), 33.6 (CH₃), 33.6 (CH₂), 33.6 (CH₂), 32.7 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.0 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.6 (CH₂), 25.1 (CH₂), 24.9 (CH₂). **EM (IQ)**, *m/z* (%): 395 (*M*+1, 100). **EMAR (IQ, *M*⁺+1)**, calculada para C₂₅H₃₅N₂O₂: 395.2699; encontrada: 395.2691.

12.10 Esterificación oxidante de alquinos

12.10.1 Esterificación oxidante intermolecular

12.10.1.1 Síntesis del fenetil 2-fenilacetato 45²¹⁵



Esquema 186. Formación del éster 45

Siguiendo el procedimiento general *A_{Ru}* de las amidaciones oxidantes intermoleculares se emplearon CpRuCl(PPh₃)₂ (0.015 g, 0.02 mmol, 0.05 eq), *N*-óxido (0.087 g, 0.8 mmol, 2 eq), el fenetilalcohol **44** (0.096 mL, 0.8 mmol, 2 eq) y el fenilacetileno **3a** (0.044 mL, 0.4 mmol, 1 eq) en 2 mL de DCE que se calentó a 100 °C durante 24 h. Tras la elaboración el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice usando una mezcla AcOEt/Hex 2:8 como eluyente para obtener **45** (0.095 g, 99%) como un semisólido marrón. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.42 – 7.28 (m, 8H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 4.38 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.98 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.4 (CO), 137.8 (C), 134.0 (C), 129.3 (2 x CH),

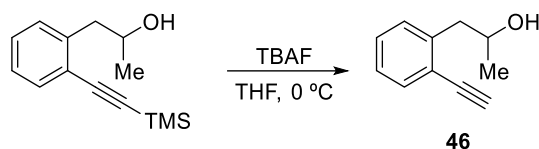
²¹⁵ Cheng, C.; Zhang, Y.; Hong, S. H. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 10005.

128.9 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 127.1 (CH), 126.5 (CH), 65.3 (CH₂), 41.4 (CH₂), 35.1(CH₂). **EM (IQ)**, m/z (%): 241 (M+1, 100).

12.10.2 Esterificación oxidante intramolecular

12.10.2.1 Síntesis de las sustancias de partida

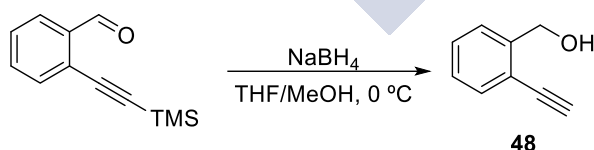
12.10.2.1.1 Síntesis del 1-(2-etinilfenil)propan-2-ol **46**⁵⁸



Esquema 187. Síntesis del fenetilalcohol **46**

En un matraz seco de fondo redondo, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del 1-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)propan-2-ol (1.2 g, 5.17 mmol) en THF (17 mL). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se adicionó TBAF (1M en THF, 6.2 mL, 1.2 eq). Tras 2 horas de reacción, se añadió una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL) que se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 3:7 como eluyente para obtener el alcohol **46** (0.69 g, 83%) como un aceite rojizo. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.52 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.39 – 7.13 (m, 3H), 4.15 (sx, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.02 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 13.3, 7.6 Hz, 1H), 1.92 (sa, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 141.3 (C), 133.2 (CH), 130.1 (CH), 129.0 (CH), 126.5 (CH), 122.2 (C), 82.5 (C), 81.2 (CH), 68.4 (CH), 44.2 (CH₂), 23.0 (CH₃). **EM (IQ)**, m/z (%): 161 (M+1, 100).

12.10.2.1.2 Síntesis del (2-etinilfenil)metanol **48**²¹⁶



Esquema 188. Síntesis del alcohol bencílico **48**

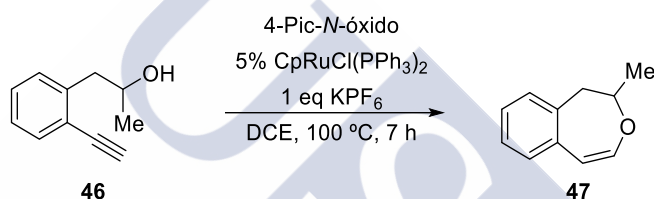
En un matraz seco de fondo redondo, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del 2-((trimetilsilil)etnil)benzaldehído (2.39 g, 11.85 mmol) en una mezcla 1:1 de MeOH/THF (30 mL) que se enfrió a 0 °C. A continuación se

²¹⁶ a) Wu, H.; He, Y.-P.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6250. b) Varela-Fernández, A.; González-Rodríguez, C.; Varela, J. A.; Castedo, L.; Saá, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5350.

adicionó el NaBH₄ (0.9 g, 23.07 mmol, 2 eq) en porciones y se mantuvo la agitación a esa temperatura durante 30 minutos. A continuación se añadió H₂O (10 mL) y se evaporaron el THF y el MeOH. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x10 mL) y la combinación de fases orgánicas se secó, filtró y llevó a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 2:8 como eluyente para obtener el alcohol **48** (1 g, 64%) como un sólido ocre. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.53 – 7.39 (m, 2H), 7.35 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.24 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.33 (s, 1H), 2.66 – 2.59 (m, 1H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 143.3 (C), 132.9 (CH), 129.3 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 120.2 (C), 82.1 (CH), 81.3 (C), 63.7 (CH₂). **EM (IQ)**, *m/z* (%): 133 (M+1, 100). **Pf**: 58-61 °C.

12.10.2.2 Reacciones de esterificación oxidante

12.10.2.2.1 Síntesis de la 2-metil-1,2-dihidrobenzo[*d*]oxepina **47**⁵⁸



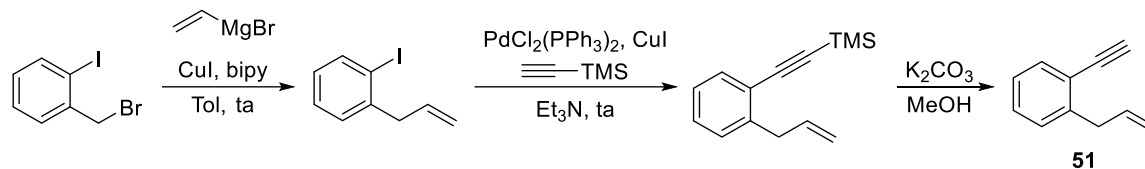
Esquema 189. Formación de la 3-benzoxepina **47**

Siguiendo el procedimiento general de las amidaciones oxidantes intramoleculares se emplearon el CpRuCl(PPh₃)₂ (0.007 g, 0.01 mmol, 0.05 eq), K₂CO₃ (0.008 g, 0.06 mmol, 0.3 eq), KPF₆ (0.037 g, 0.2 mmol, 1 eq), *N*-óxido (0.024 g, 0.22 mmol, 1.1 eq) y **46** (0.032 g, 0.2 mmol, 1 eq) en 2 mL de DCE que se calentó a 100 °C durante 7 h. Tras la elaboración el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 3:7 como eluyente para obtener **47** (0.018 g, 55%) como un aceite amarillo. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.16-7.01 (m, 4H), 6.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.31-4.20 (m, 1H), 2.97-3.00 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). **¹³C RMN, DEPT** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 144.1 (CH), 137.4 (C), 135.4 (C), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 126.3 (CH), 125.2 (CH), 104.5 (CH), 76.1 (CH), 44.7 (CH₂), 21.5 (CH₃).

12.11 Anillos de cuatro miembros (ciclobutanonas)

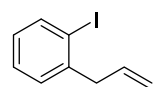
12.11.1 Síntesis de las sustancias de partida

12.11.1.1 Síntesis del 1-alil-2-etinilbenceno 51²¹⁷



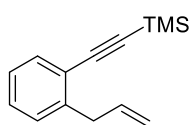
Esquema 190. Síntesis de 51

➤ Síntesis de 1-alil-2-yodobenceno



En un matraz seco de fondo redondo, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del 1-(bromometil)-2-yodobenceno (2 g, 6.74 mmol) en tolueno (14 mL) a la que se añadió el CuI (0.128 g, 0.67 mmol, 0.1 eq) y la bipyridina (0.105 g, 0.67 mmol, 0.1 eq). Se enfrió la mezcla a 0 °C y a continuación se adicionó el bromuro de vinilmagnesio (1M en THF, 20 mL, 20 mmol, 3 eq) para seguidamente dejar que alcance la temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, se añadió una disolución saturada de NH₄Cl (20 mL) que se extrajo con Et₂O (2 x 20 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando Hexano como eluyente para obtener el 1-alil-2-yodobenceno (0.816 g, 57%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.13 (m, 1H), 6.90 (td, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 5.96 (ddt, *J* = 16.7, 10.1, 6.4 Hz, 1H), 5.19 – 5.02 (m, 2H), 3.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H).

➤ Síntesis del ((2-alilfenil)etinil)trimetilsilano

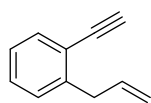


Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira empleando 1-alil-2-yodobenceno (0.816 g, 3.34 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.047 g, 0.067 mmol, 0.02 eq), CuI (0.006 g, 0.033 mmol, 0.01 eq), trimetilsililacetileno (0.57 mL, 4 mmol) y Et₃N (14 mL). Una vez finalizada y elaborada la reacción, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica usando Hex como eluyente para obtener el ((2-alilfenil)etinil)trimetilsilano (0.712 g, 98%) como un sólido marrón. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.30 – 7.09 (m, 3H),

²¹⁷ García-Rubín, S.; González-Rodríguez, C.; García-Yebra, C.; Varela, J. A.; Esteruelas, M. A.; Saá, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1841.

5.98 (ddt, $J = 16.8, 10.0, 6.7$ Hz, 1H), 5.17 – 4.97 (m, 2H), 3.56 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 0.26 (s, 9H).

Síntesis de la 1-alil-2-etinilbenceno **51**



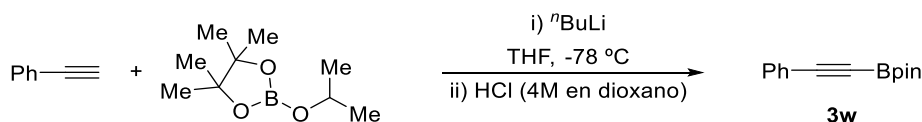
En un matraz seco de fondo redondo, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del ((2-alilfenil)etnil)trimetilsilano (0.7 g, 3.27 mmol) en MeOH (8 mL). A continuación se adicionó K_2CO_3 (0.45 g, 3.27 mmol, 1 eq) y se dejó bajo agitación a temperatura ambiente. Una vez finalizada (3 h), la mezcla se concentró a sequedad, el residuo se redisolvió en AcOEt (10 mL) y se lavó con una disolución saturada de NaCl (10 mL). La mezcla se extrajo con AcOEt (2 x 10 mL) y la combinación de fases orgánicas se secó con Na_2SO_4 anhidro, filtró y llevó a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica en gel de sílice empleando Hexano como eluyente para obtener **51** (0.26 g, 47%) como un aceite incoloro. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.53 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.38 – 7.11 (m, 4H), 6.03 (ddt, $J = 17.5, 9.6, 6.6$ Hz, 1H), 5.18 – 5.07 (m, 2H), 3.62 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.29 (s, 1H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 142.7 (C), 136.5 (CH), 133.0 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 126.2 (CH), 121.8 (C), 116.2 (CH_2), 82.34 (C), 81.1 (CH), 38.7 (CH_2).

III Procesos catalíticos con vinilidenos metálicos de alquinos no terminales

12.12 Intento de atrapado de vinilidenos metálicos formados a partir de alquinos internos

12.12.1 Síntesis de las sustancias de partida

12.12.1.1 Síntesis del 4,4,5,5-tetrametil-2-(feniletinil)-1,3,2-dioxaborolano **3w**²¹⁸



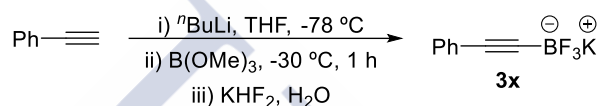
Esquema 191. Síntesis del alquino **3w**

En un matraz seco de fondo redondo, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del fenilacetileno (2 mL, 18.23 mmol) en THF (45 mL) y se llevó a -78 °C. A continuación, se adicionó n BuLi (2.5 M en hexano, 7.3 mL, 18.23 mmol,

²¹⁸ Ho, H. E.; Asao, N.; Yamamoto, Y.; Jin, T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4670.

1 eq) y se mantuvo bajo agitación a esa temperatura durante 1 hora. A continuación se adicionó una disolución del 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3.34 mL, 16.41 mmol, 0.9 eq) en THF (45 mL) y se mantuvo la agitación a esa temperatura durante 2 horas adicionales. A continuación se añadió una disolución etérea de HCl (4M en dioxano) (4.1 mL, 16.41 mmol, 0.9 eq) y la mezcla se llevó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se filtró y concentró a sequedad. El residuo blanco obtenido se destiló mediante una destilación fraccionada para proporcionar **3w** (1.98g, 48%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.54 – 7.45 (m, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 4H), 1.31 (s, 12H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 132.6 (2 x CH), 129.5 (CH), 128.4 (2 x CH), 121.9 (C), 101.9 (C), 84.5 (2 x C), 77.3 (C), 24.8 (4 x CH₃).

12.12.1.2 Síntesis del trifluoro(feniletinil)borato potásico **3x**²¹⁹

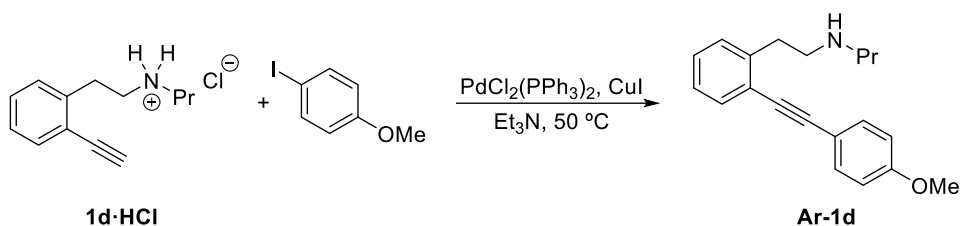


Esquema 192. Síntesis del alquino **3x**

En un matraz seco de fondo redondo, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del fenilacetileno (1.03 mL, 10 mmol) en THF (30 mL) que se enfrió a -78 °C. A continuación se adicionó ^tBuLi (2.5 M en hexano, 4 mL, 10 mmol, 1 eq) y se mantuvo la mezcla bajo agitación a esa temperatura durante 1 hora. A continuación se enfrió la mezcla a -30 °C, se adicionó el B(OMe)₃ (1.7 mL, 15 mmol, 1.5 eq) y se mantuvo bajo agitación a esa temperatura una hora más, tras la cual se dejó que alcanzase temperatura ambiente durante 1 hora adicional. A continuación se enfrió la mezcla a -15 °C y se añadió una disolución de KHF₂ (4.69 g, 60 mmol, 6 eq) en H₂O (15 mL) dejando que la mezcla alcance temperatura ambiente durante 1 hora. Transcurrido ese tiempo se concentró la mezcla a sequedad y el sólido blanco resultante se lavó repetidamente con acetona caliente. La disolución orgánica resultante se concentró a sequedad proporcionando el trifluoro(feniletinil)borato potásico (1.3 g, 63%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, Acetona-*d*₆): δ 7.47 – 6.99 (m, 5H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, MeOD-*d*₄) δ (ppm) 140.5 (2 x CH), 137.8 (2 x CH), 136.3 (CH), 135.0 (C). Los picos correspondientes a los carbonos del alquino no se ven debido a la baja intensidad. ¹⁹F RMN (282 MHz, MeOD-*d*₄) δ (ppm): -127.04.

²¹⁹ Vieira, A. S.; Fiorante, P. F.; Hough, T. L. S.; Ferreira, F. P.; Lüdtke, D. S.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5215.

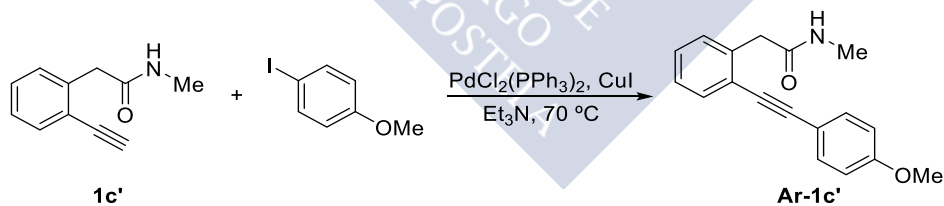
12.12.1.3 Síntesis de la *N*-(2-((4-metoxifenil)etnil)fenil)propan-1-amina **Ar-1d**



Esquema 193. Síntesis de la alquinilamina **Ar-1d**

Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira empleando 4-yodoanisol (0.191 g, 0.814 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.011 g, 0.02 mmol, 0.02 eq), CuI (0.002 g, 0.008 mmol, 0.01 eq), el hidrocloreto de la *N*-(2-etnilfenil)propan-1-amina (0.2 g, 0.896 mmol) y Et_3N (4 mL). Una vez finalizada y elaborada la reacción, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica empleando una mezcla DCM/MeOH 9:1 como eluyente para obtener **Ar-1d** (0.441 g, 44%) como un sólido marrón. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.53 – 7.45 (m, 3H), 7.32 – 7.11 (m, 3H), 6.93 – 6.81 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.16 – 2.95 (m, 4H), 2.72 – 2.60 (m, 2H), 1.55 (sx, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN, DEPT}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.7 (C), 141.4 (C), 133.0 (2 x CH), 132.3 (CH), 129.3 (CH), 128.3 (CH), 126.3 (CH), 123.3 (C), 115.5 (C), 114.1 (2 x CH), 93.2 (C), 86.6 (C), 55.4 (CH_2), 51.4 (CH_2), 49.8 (CH_2), 34.8 (CH_2), 22.8 (CH_2), 11.8 (CH_3). **Pf:** 126-130 $^\circ\text{C}$.

12.12.1.4 Síntesis de la 2-(2-((4-metoxifenil)etnil)fenil)-*N*-metilacetamida **Ar-1c'**

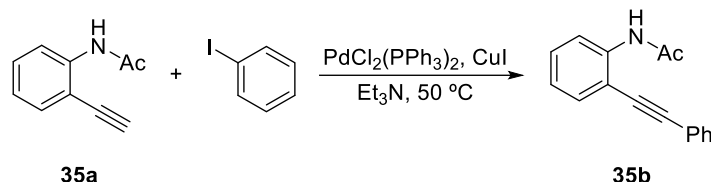


Esquema 194. Síntesis de la alquinilamida **Ar-1c'**

Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira empleando 4-yodoanisol (0.386 g, 1.65 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.121 g, 0.173 mmol, 0.1 eq), CuI (0.033 g, 0.173 mmol, 0.1 eq), la 2-(2-etnilfenil)-*N*-metilacetamida (0.3 g, 1.73 mmol) y Et_3N (7 mL). Una vez finalizada y elaborada la reacción, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:1 como eluyente para obtener **Ar-1c'** (0.389 g, 85%) como un sólido amarillo. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.55 (dd, $J = 7.1$, 1.9 Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.58 (sa, 1H), 3.84 (s, 5H), 2.76 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN, DEPT}$ (126 MHz, CDCl_3) δ

(ppm): 171.2 (C), 160.0 (C), 136.8 (C), 133.2 (2 x CH), 132.3 (CH), 130.2 (CH), 128.8 (CH), 127.6 (CH), 123.9 (C), 114.9 (C), 114.3 (2 x CH), 94.6 (C), 86.1 (C), 55.5 (CH₃), 42.8 (CH₂), 26.7 (CH₃). **EM (IQ)**, m/z (%): 280 (M+1, 100), 223 (3). **EMAR (IQ, M⁺+1)** calculada para C₁₈H₁₈NO₂: 280.1327; encontrada: 280.1332. **Pf**: 135-137 °C.

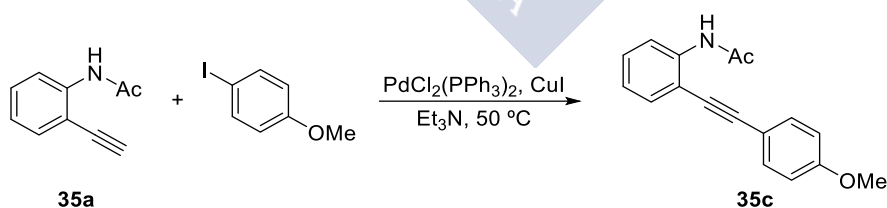
12.12.1.5 Síntesis de la *N*-(2-(feniletinil)fenil)acetamida **35b**^{151b}



Esquema 195. Síntesis de la alquinilanilida **35b**

Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira empleando yodobenceno (0.23 mL, 2.04 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.029 g, 0.041 mmol, 0.02 eq), CuI (0.004 g, 0.02 mmol, 0.01 eq), *N*-(2-etinilfenil)acetamida (0.325 g, 2.04 mmol) y Et₃N (8 mL). Una vez finalizada y elaborada la reacción, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica empleando una mezcla AcOEt/Hex 3:7 como eluyente para obtener la *N*-(2-(feniletinil)fenil)acetamida **35b** (0.4 g, 83%) como un sólido marrón. **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (sa, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 2H), 7.49 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.37 (m, 3H), 7.34 (ddd, *J* = 8.4, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H). **¹³C RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.2 (CO), 139.0 (C), 131.7 (CH), 131.6 (CH), 129.8 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 123.5 (CH), 122.4 (C), 119.5 (CH), 111.9 (C), 96.5 (C), 84.4 (C), 25.0 (CH₃). **EM (IQ)**, m/z (%): 236 (M+1, 100). **Pf**: 121-123 °C.

12.12.1.6 Síntesis de la *N*-(2-((4-metoxifenil)etinil)fenil)acetamida **35c**^{151b}

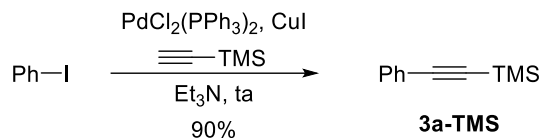


Esquema 196. Síntesis de la alquinilanilida **35c**

Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira empleando 4-yodoanisol (0.44 g, 1.89 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.027 g, 0.038 mmol, 0.02 eq), CuI (0.004 g, 0.019 mmol, 0.01 eq), *N*-(2-etinilfenil)acetamida (0.30 g, 1.89 mmol) y Et₃N (8 mL). Una vez finalizada y elaborada la reacción, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica empleando una mezcla AcOEt/Hex 3:7 como eluyente para obtener la *N*-(2-((4-metoxifenil)etinil)fenil)acetamida **35c** (0.441 g, 88%) como un sólido marrón. **¹H**

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (sa, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.39 – 7.27 (m, 1H), 7.11 – 7.01 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). **EM (IQ)**, m/z (%): 266 (M+1, 100). **Pf**: 121-123 °C.

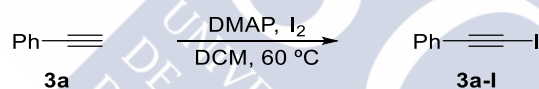
12.12.1.7 Síntesis del trimetilsililfenilacetileno **3a-TMS**²²⁰



Esquema 197. Síntesis del alquino **3a-TMS**

Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira empleando yodobenceno (0.6 mL, 3.89 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.04 g, 0.054 mmol, 0.01 eq), CuI (0.02 g, 0.11 mmol, 0.02 eq), trimetilsililacetileno (0.91 mL, 6.44 mmol, 1.2 eq) y Et₃N (20 mL). Una vez finalizada y elaborada la reacción, el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando hexano como eluyente para obtener el trimetilsililfenilacetileno **3a-TMS** (0.84 g, 90%) como un aceite incoloro. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 3H), 0.25 (s, 9H). **EM (IQ)**, m/z (%): 175 (M+1, 100).

12.12.1.8 Síntesis del (yodoetilil)benceno **3a-I**²²¹



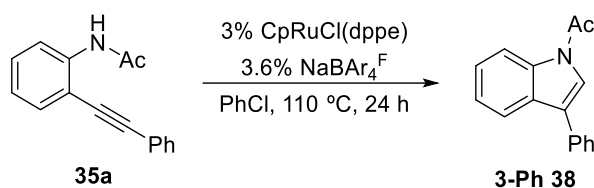
Esquema 198. Síntesis del alquino **3a-I**

En un matraz seco de fondo redondo, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una suspensión de DMAP (1.23 g, 10.03 mmol, 1.1 eq) y I₂ (2.55 g, 10.03 mmol, 1.1 eq) en DCM (50 mL). A continuación se adicionó el fenilacetileno (1 mL, 9.12 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 6 horas. A continuación se dejó que la mezcla alcanzase temperatura ambiente, se lavó con una disolución saturada de Na₂S₂O₃ (30 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y llevó a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando hexano como eluyente para obtener **3a-I** (1.38 g, 66%) como un semisólido blanco. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.50 – 7.47 (m, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 132.4 (2 x CH), 128.9 (CH), 128.3 (2 x CH), 123.4 (C), 94.3 (C), 77.5 (C). **EM (IQ)**, m/z (%): 228 (M+1, 100).

²²⁰ Hein, S. J.; Arslan, H.; Karesztes, I.; Dichtel, W. R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4416.

²²¹ Liu, H.; Chen, C.; Wang, L.; Tong, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5072.

12.12.2 Reproducción de la cicloisomerización descrita por Saito catalizada por Ru^{151b}

Esquema 199. Obtención de 38^a

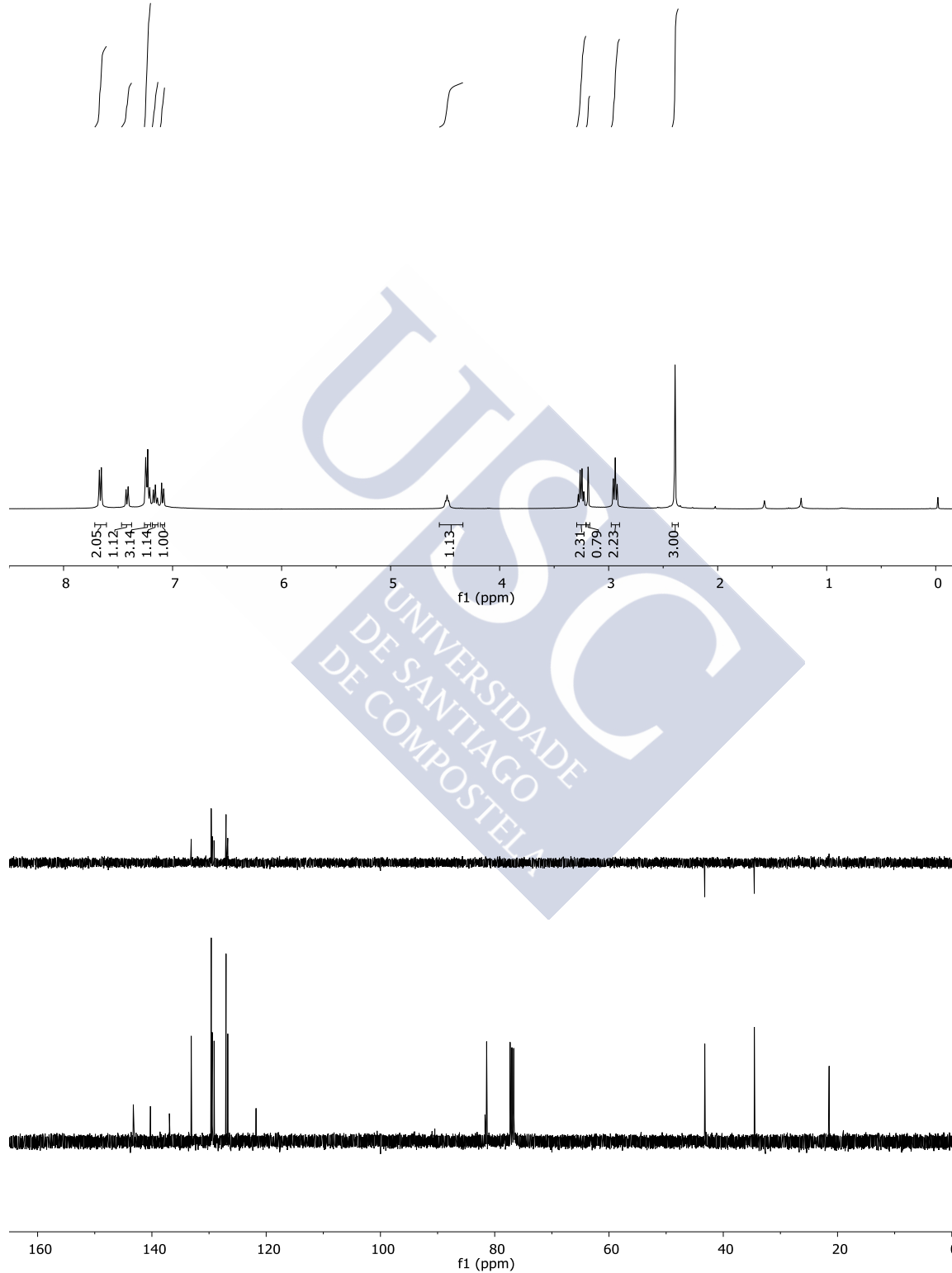
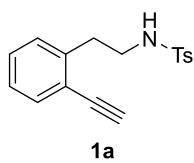
Reproduciendo las condiciones descritas, en un tubo de vidrio seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón se preparó una suspensión del CpRuCl(dppe) (0.009 g, 0.015 mmol, 0.03 eq), NaBAR₄^F (0.017 g, 0.018 mmol, 0.036 eq) y la acetanilida **35a** (0.12 g, 0.5 mmol) en PhCl (2.5 mL) que se calentó a 110 °C durante 24 h. Una vez finalizada, se llevó a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica a través de gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hex 1:9 como eluyente para obtener **38a** (0.087 g, 74%) como agujas incoloras. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.44 (ddd, *J* = 7.8, 6.8, 1.6 Hz, 3H), 7.40 – 7.26 (m, 3H), 2.62 (s, 3H). ¹³C NMR, DEPT (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.6 (CO), 136.3 (C), 133.4 (C), 129.0 (C), 129.0 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 127.6 (CH), 125.6 (CH), 124.0 (C), 124.0 (CH), 122.1 (CH), 119.9 (CH), 116.9 (CH), 24.1 (CH₃).

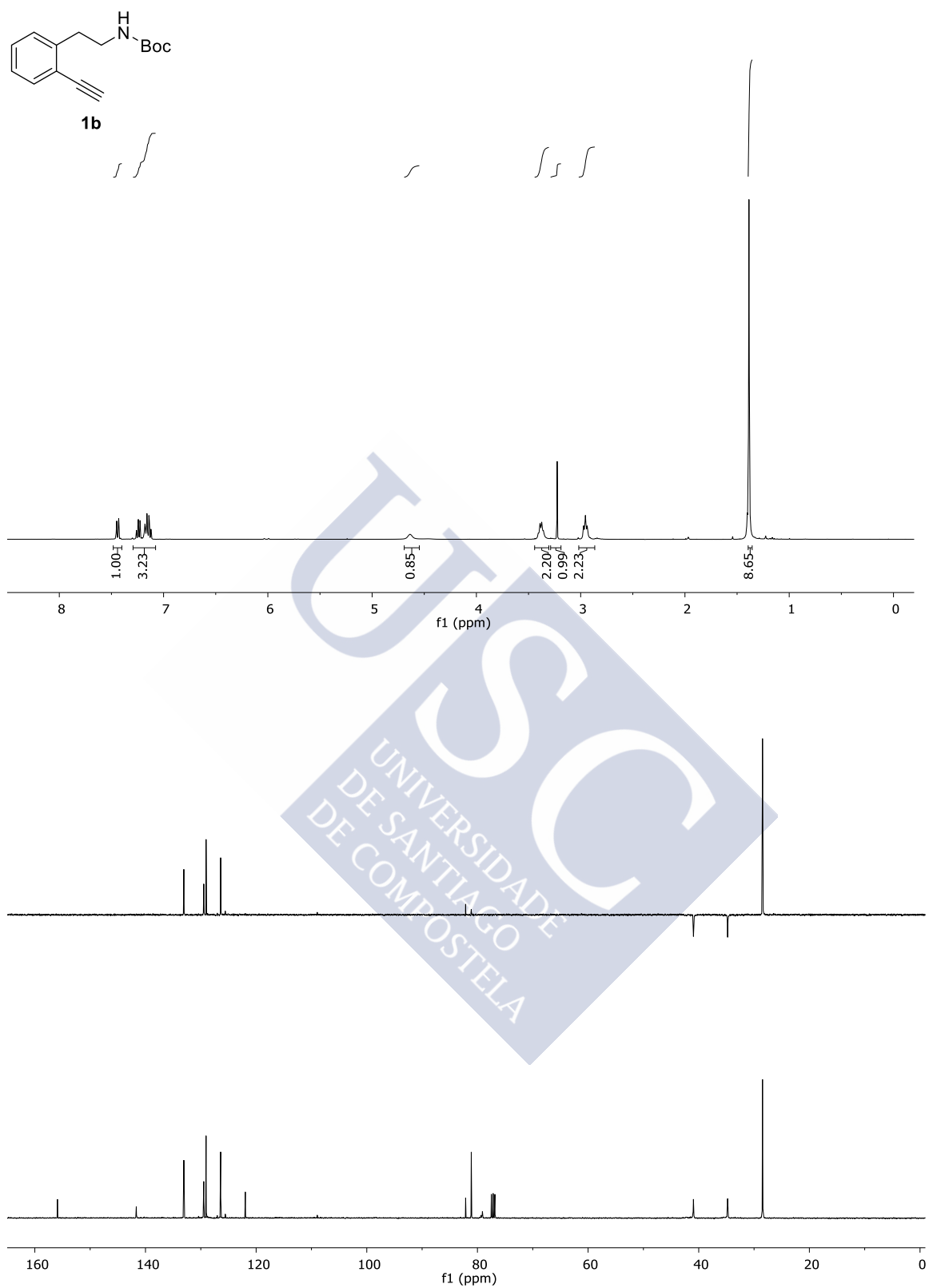
13. ESPECTROS SELECCIONADOS

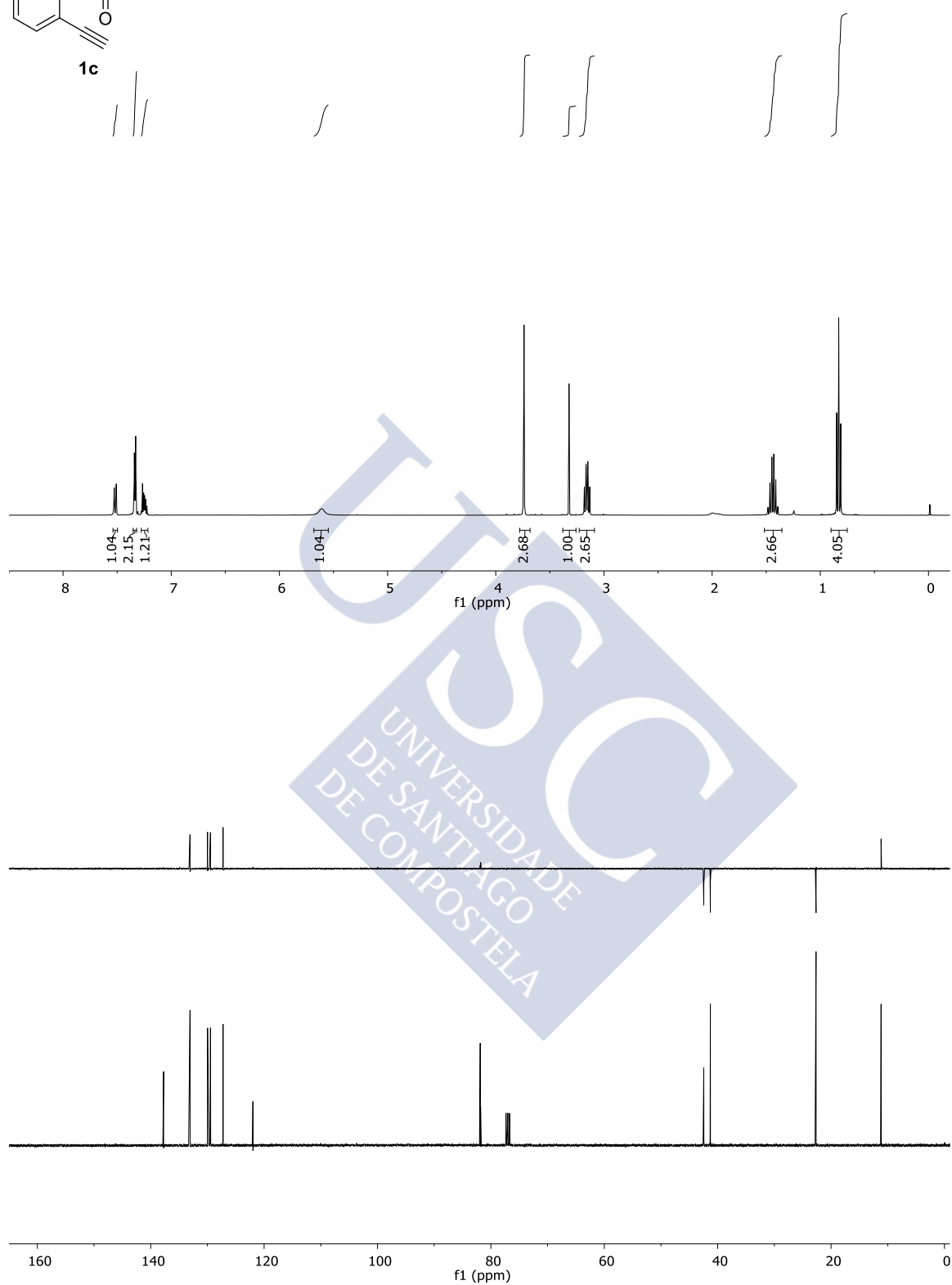
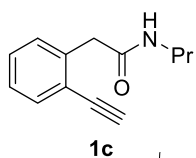


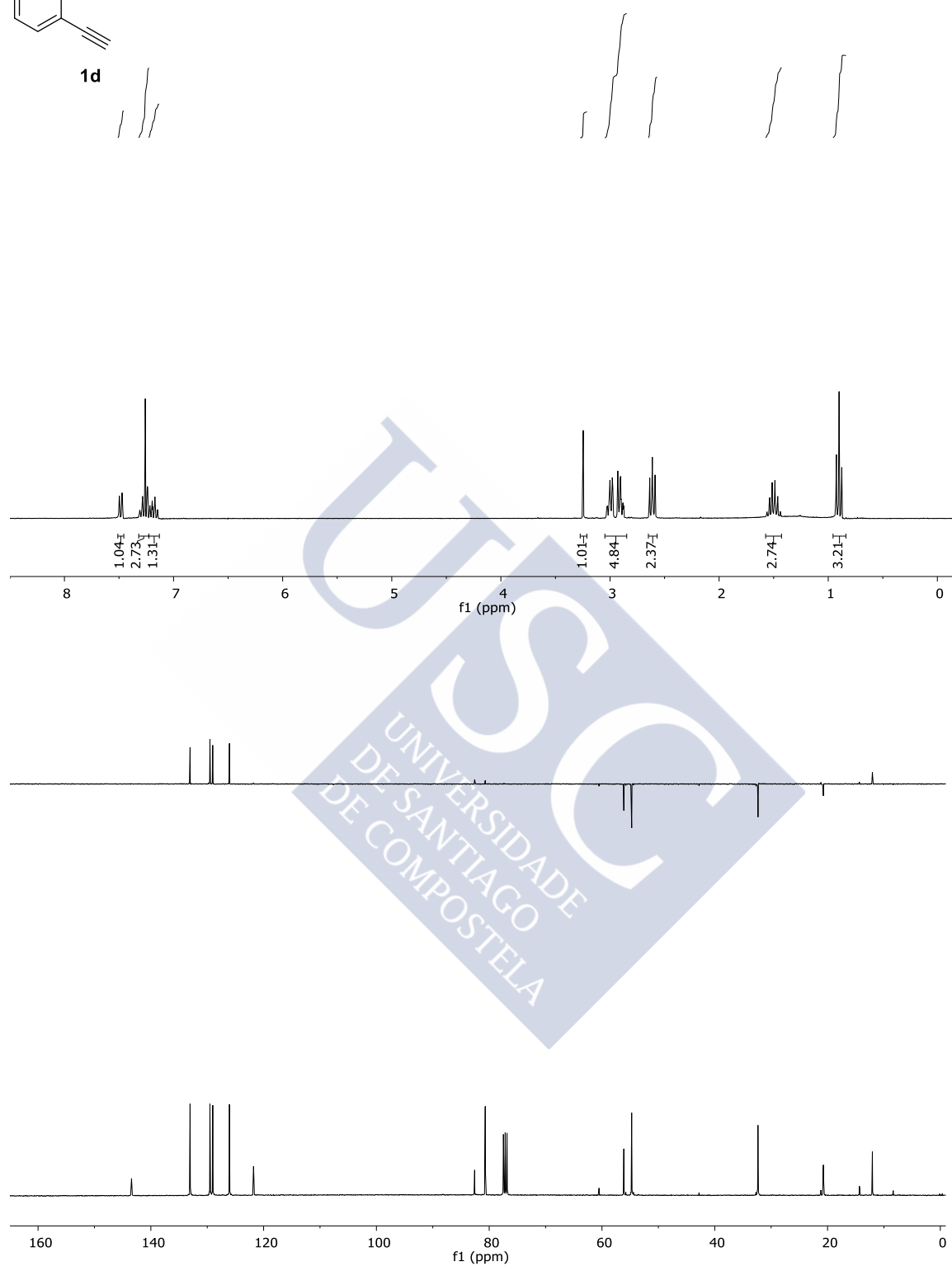
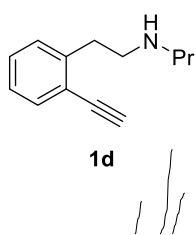


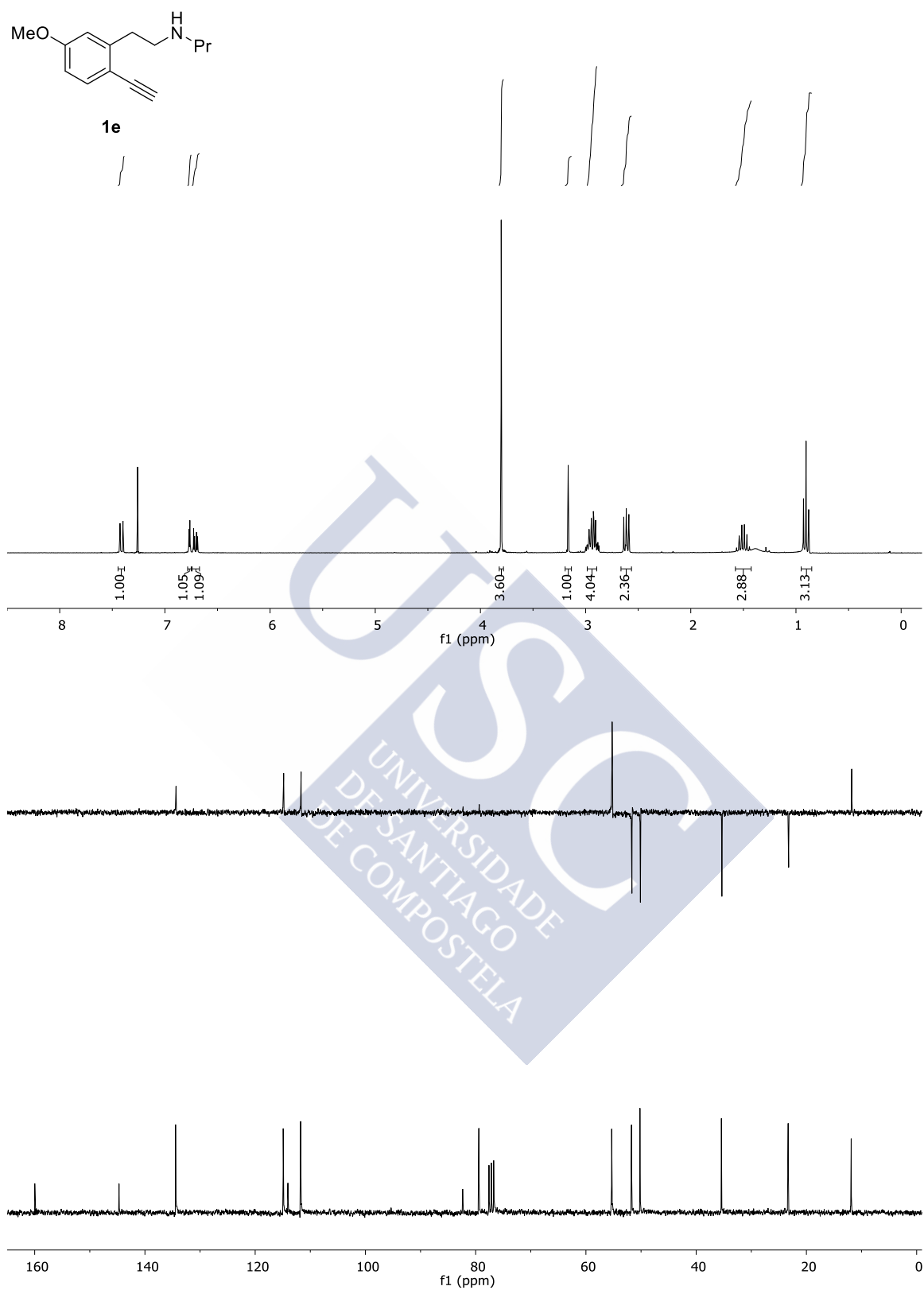
Sustancias de partida

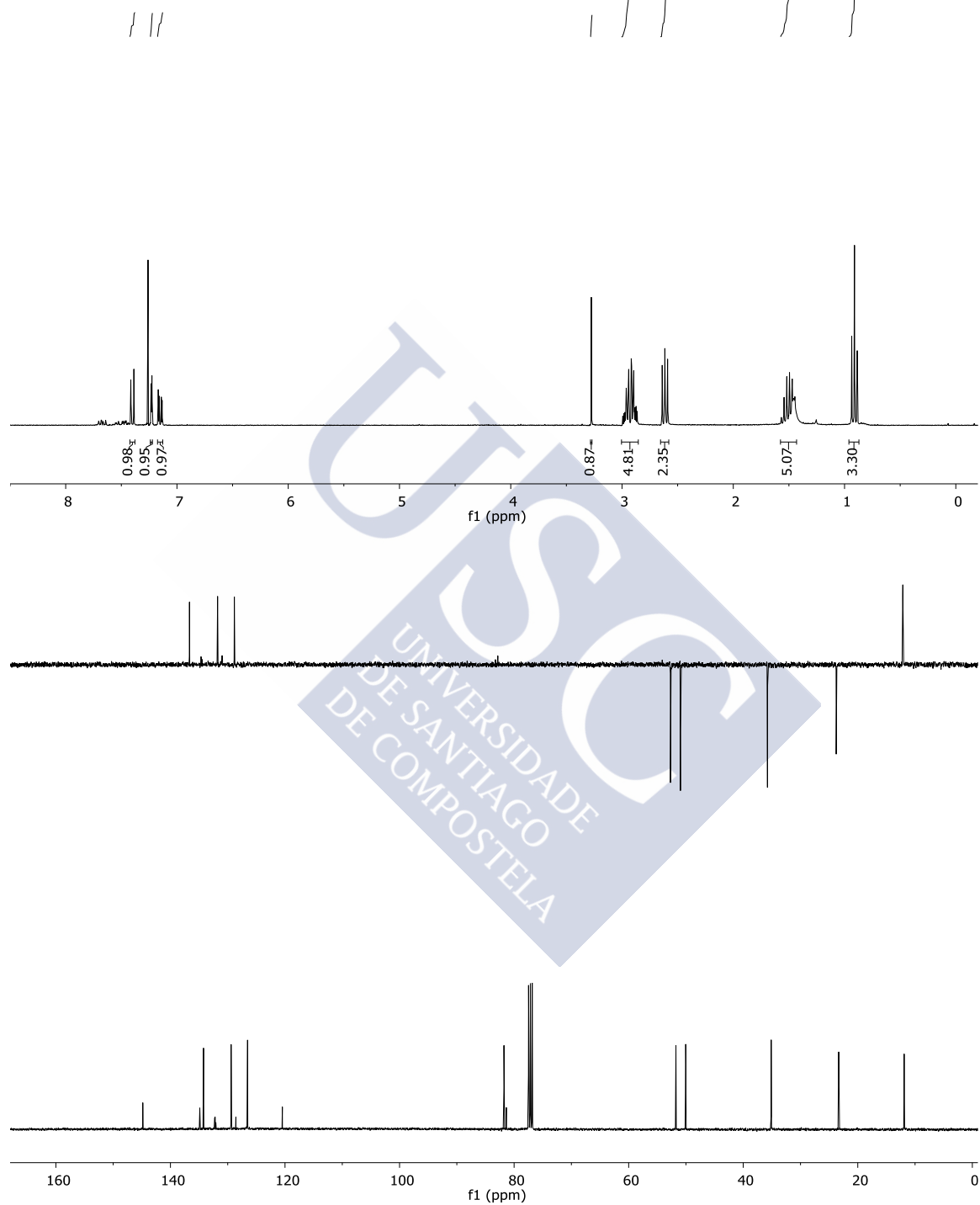
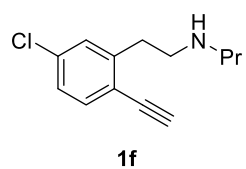


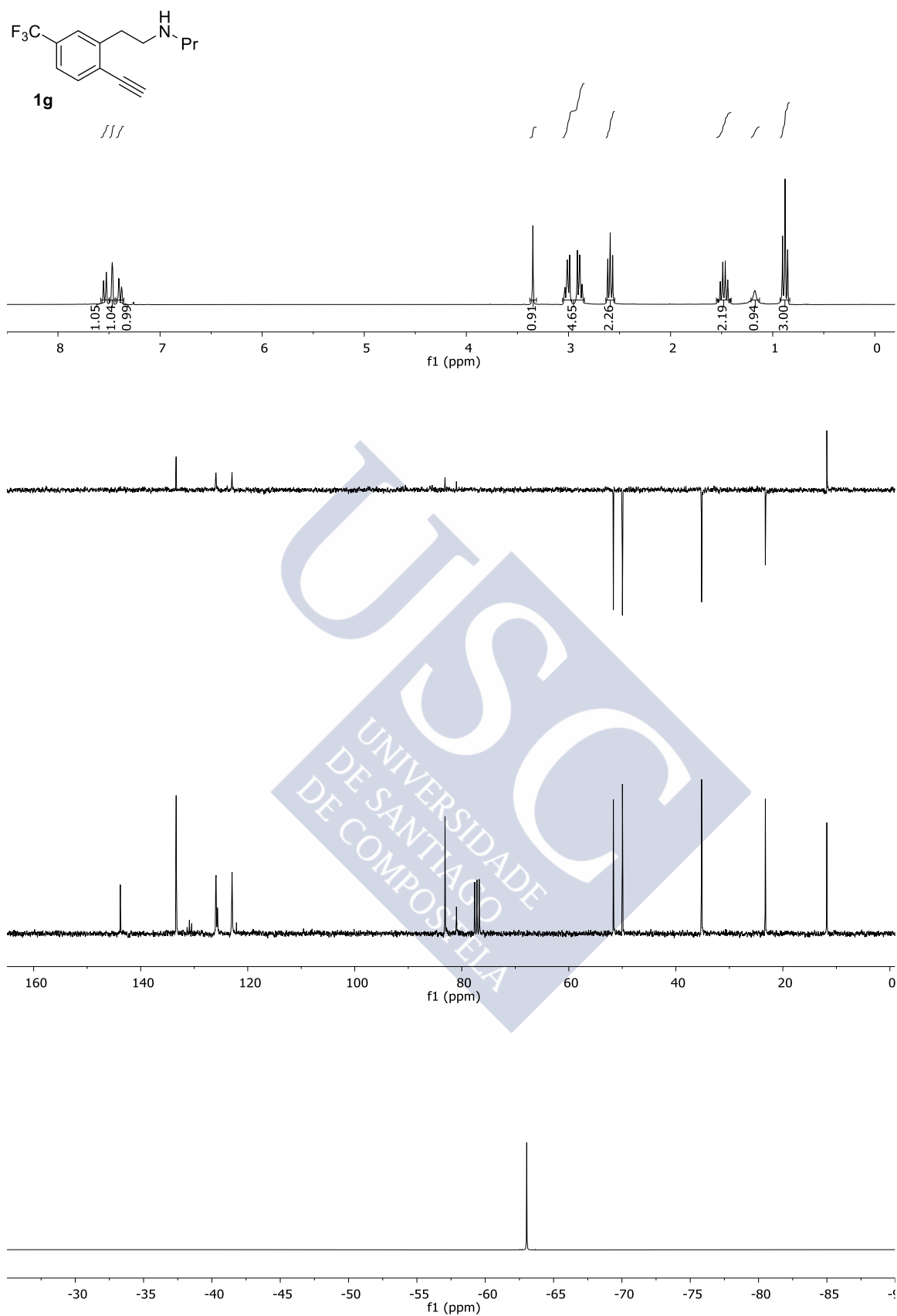


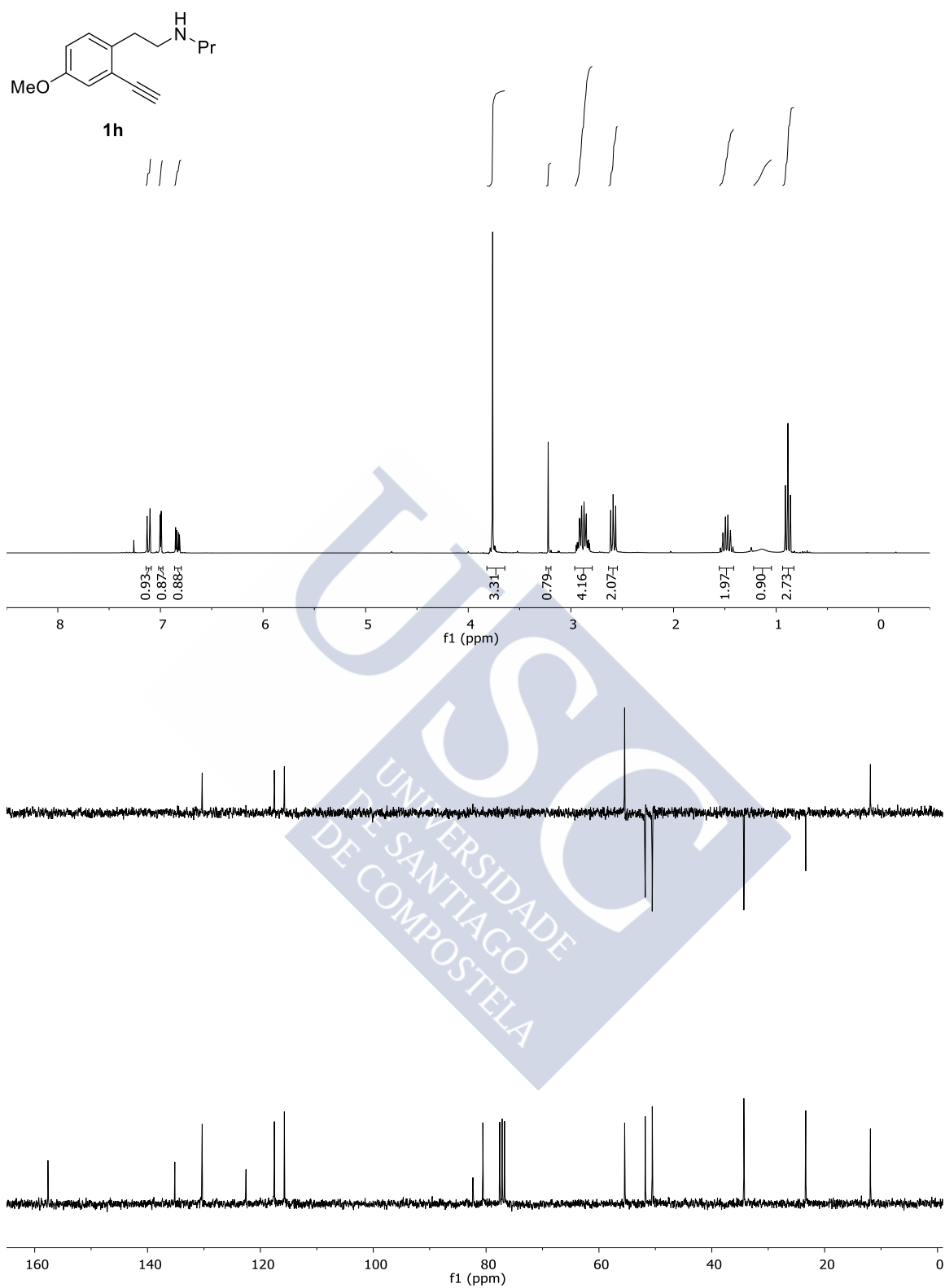


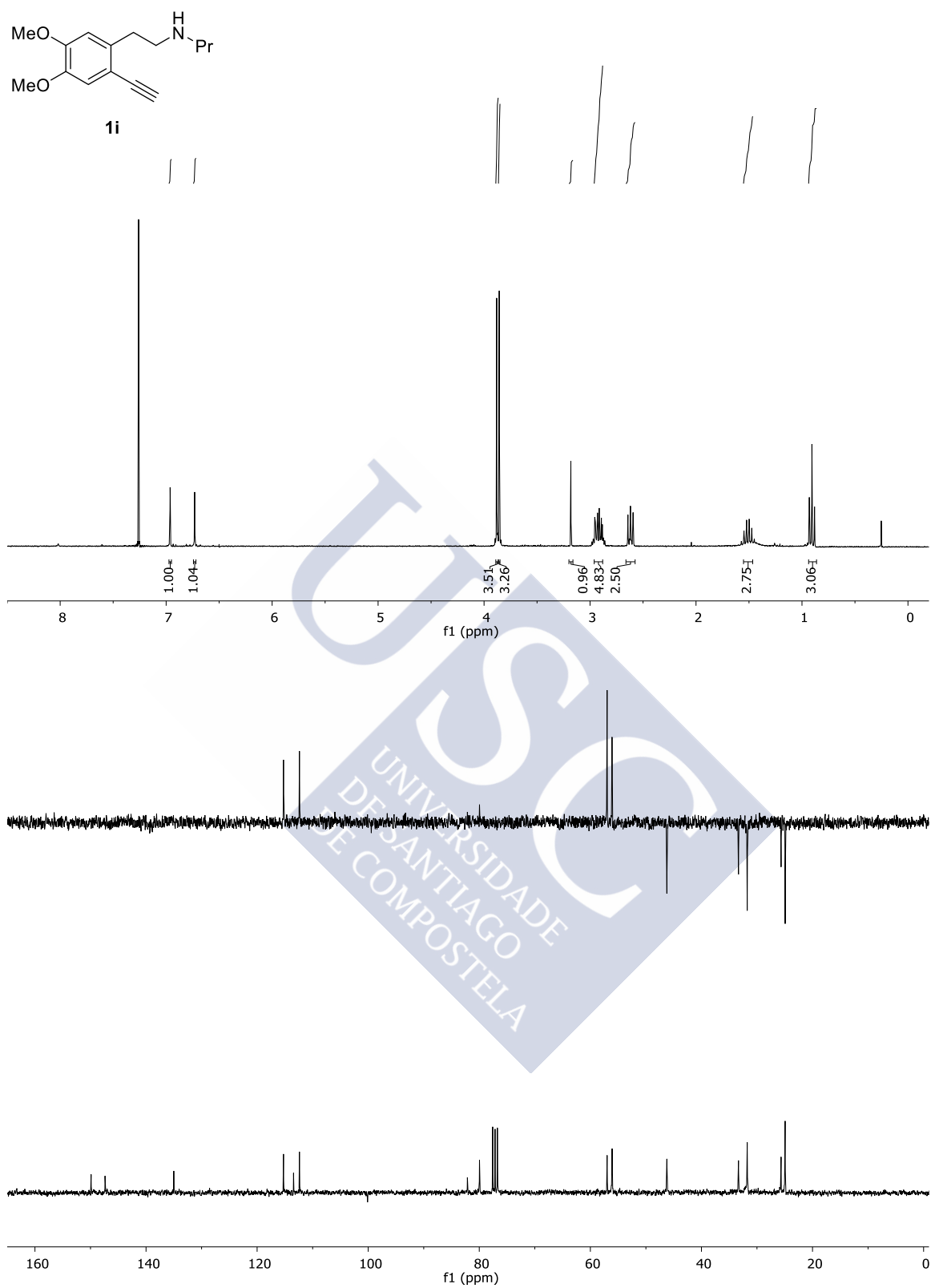


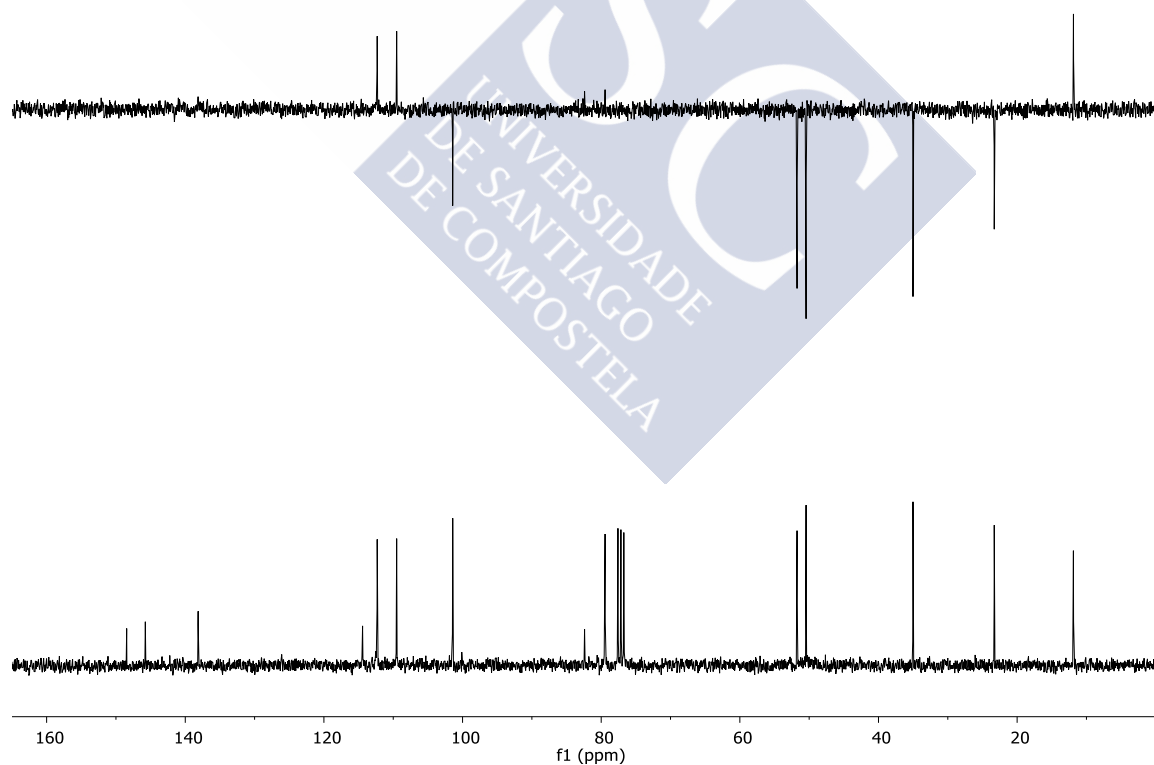
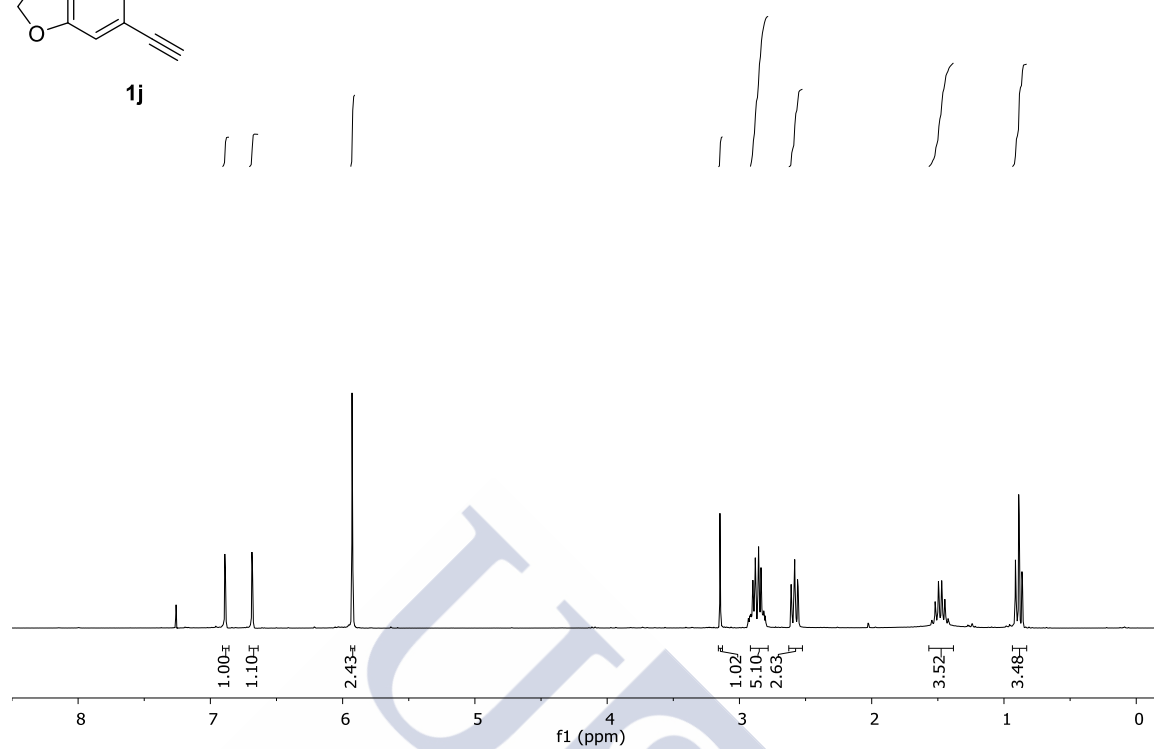
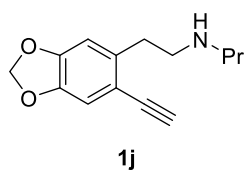


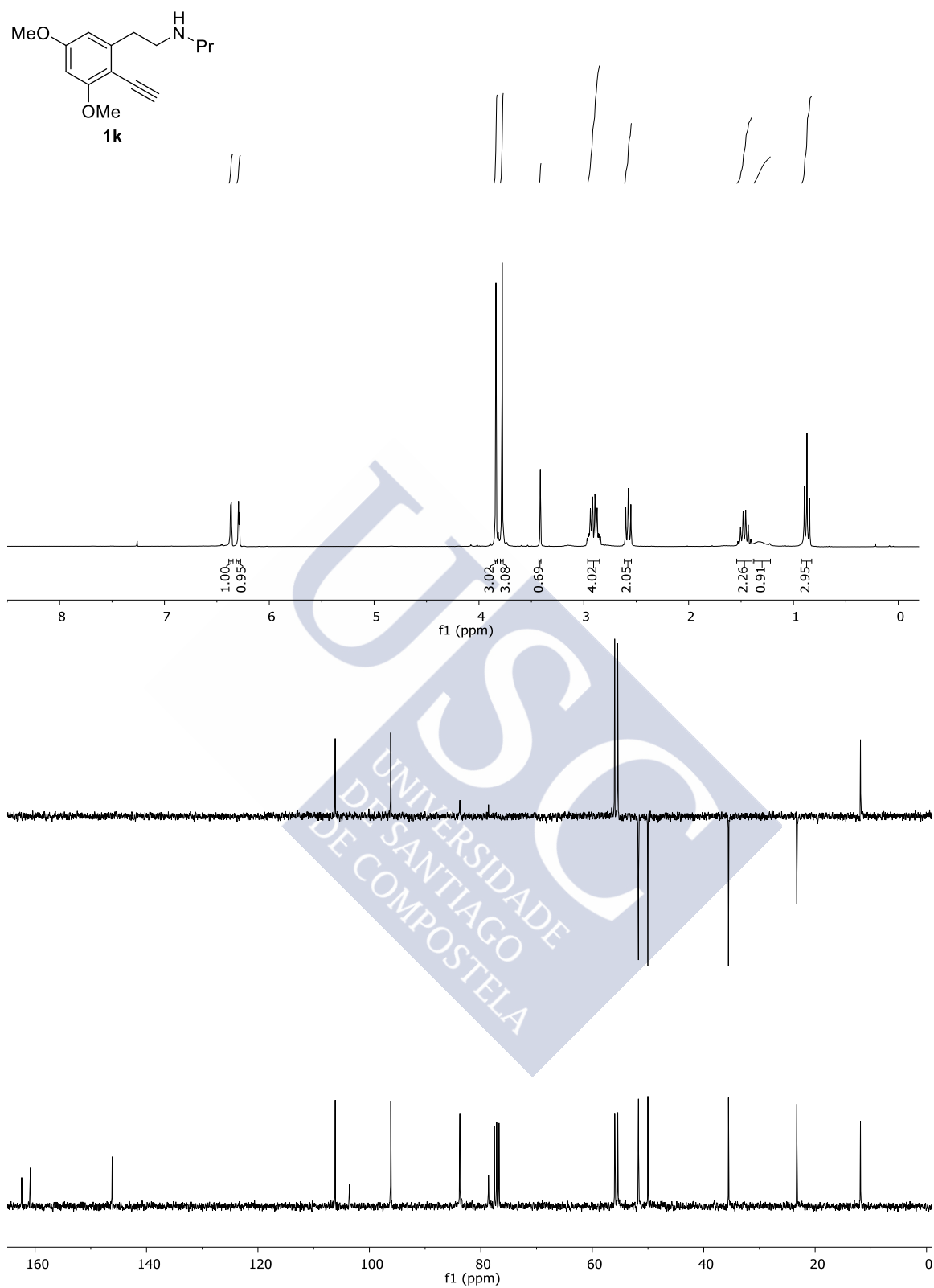




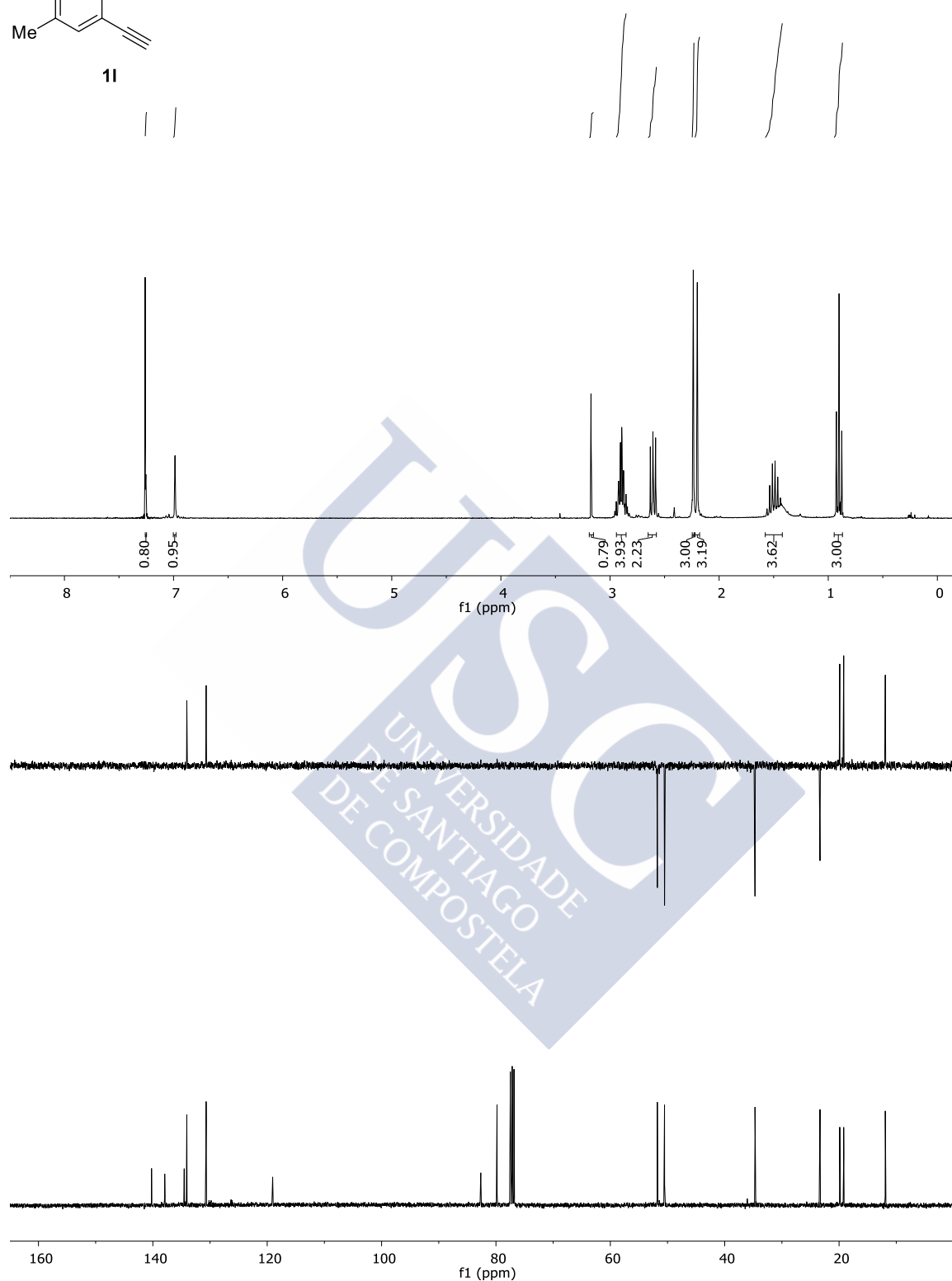
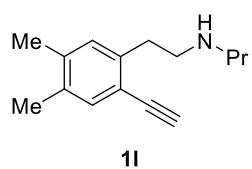


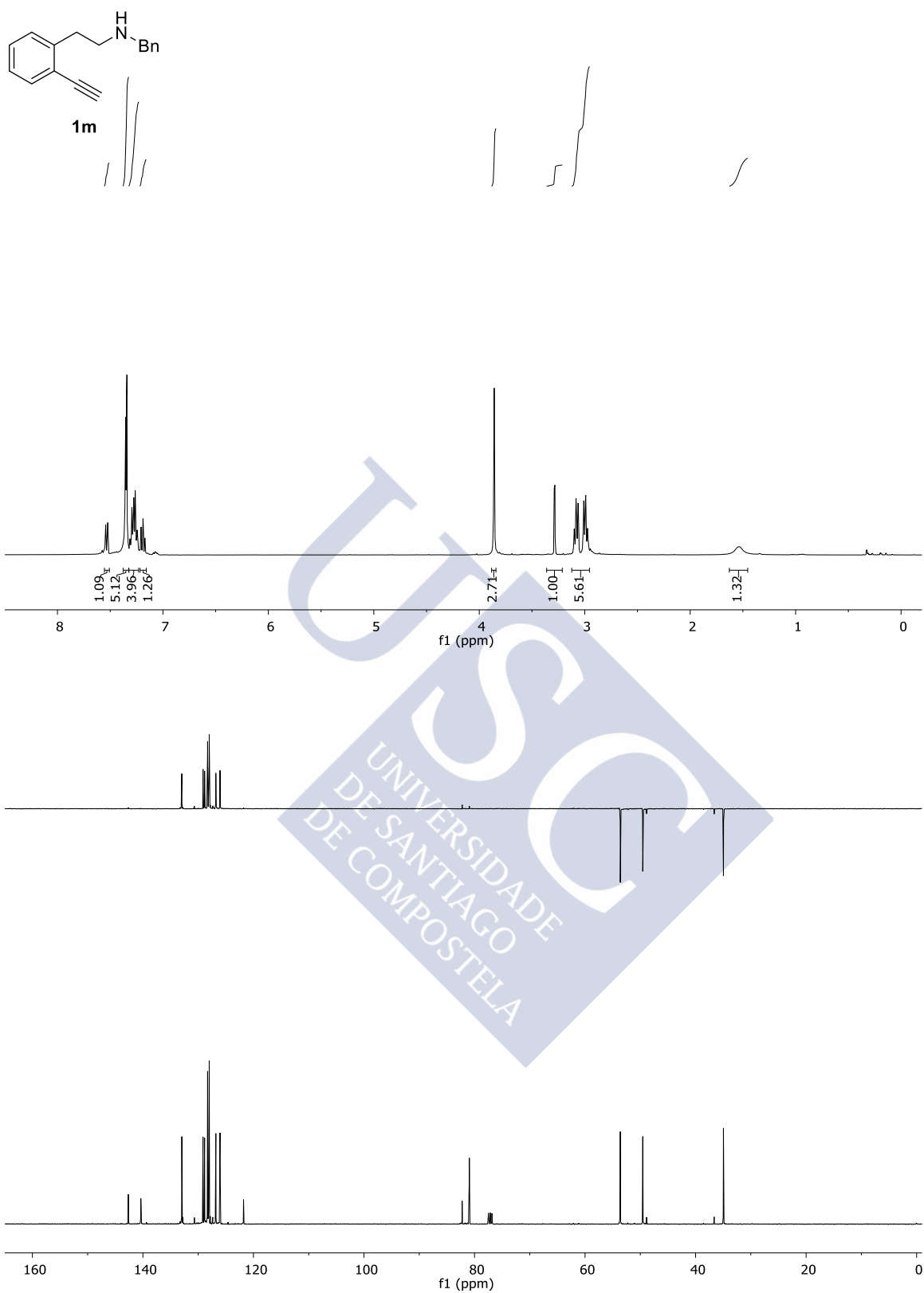


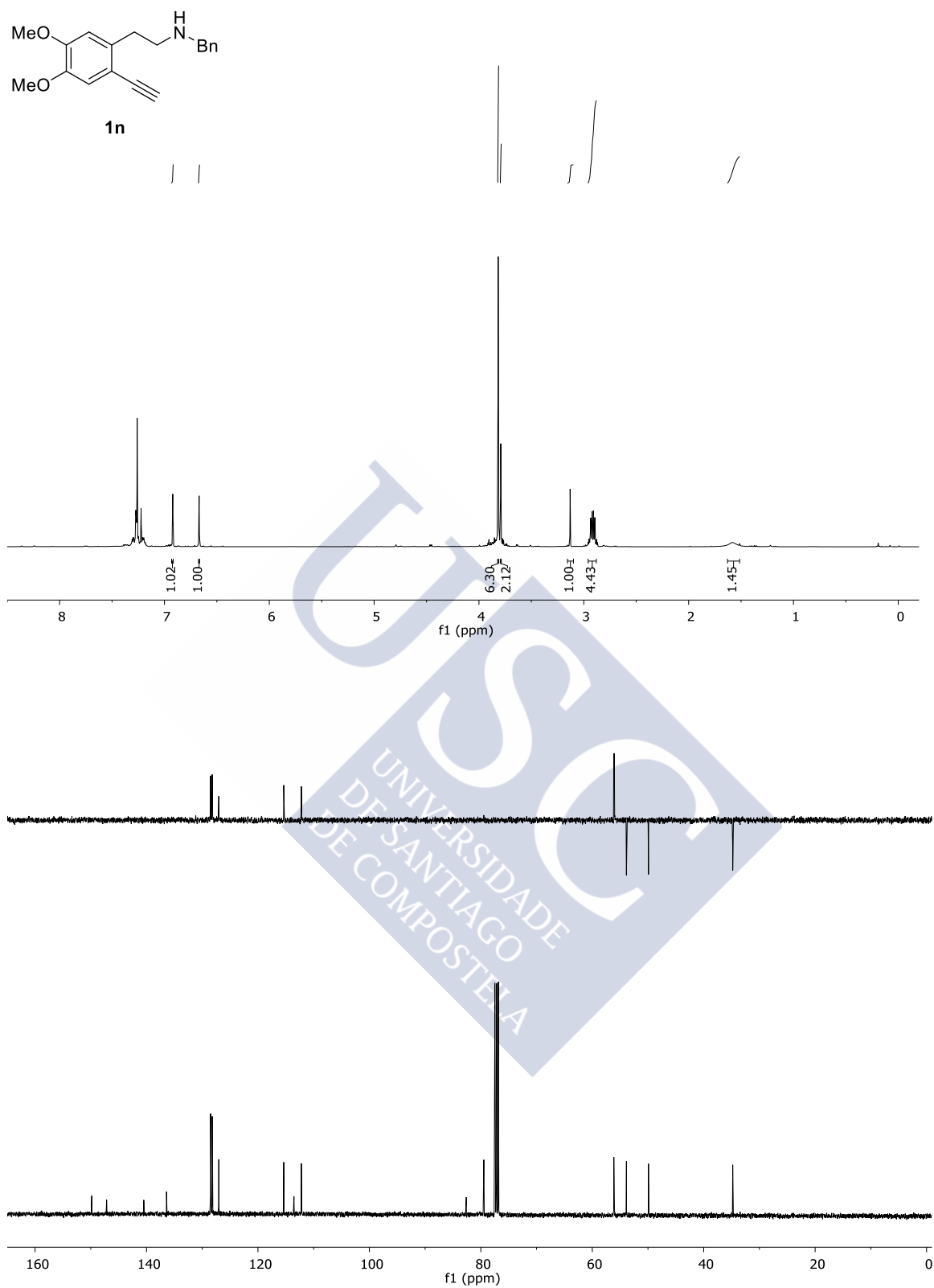


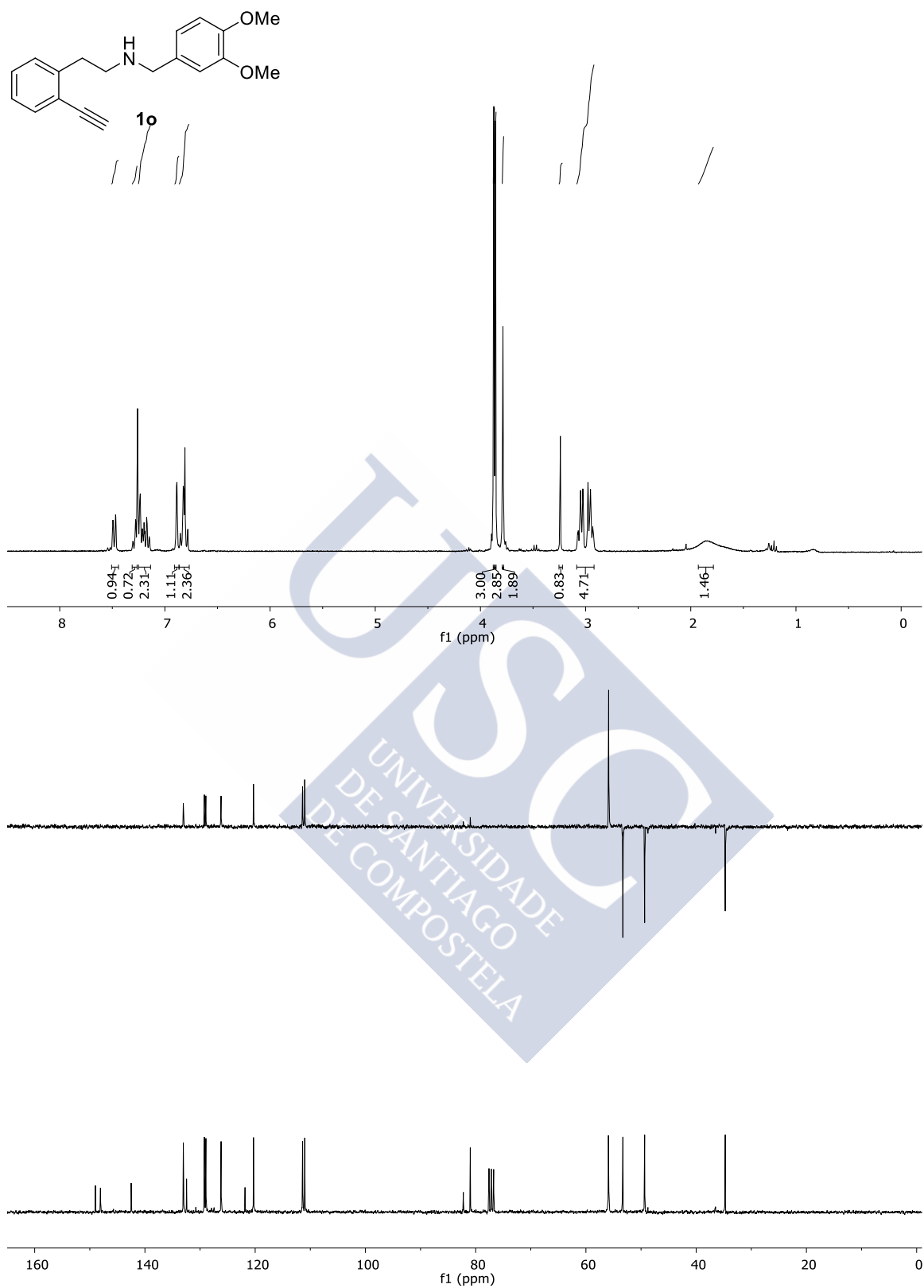


Espectros I: Sustancias de partida

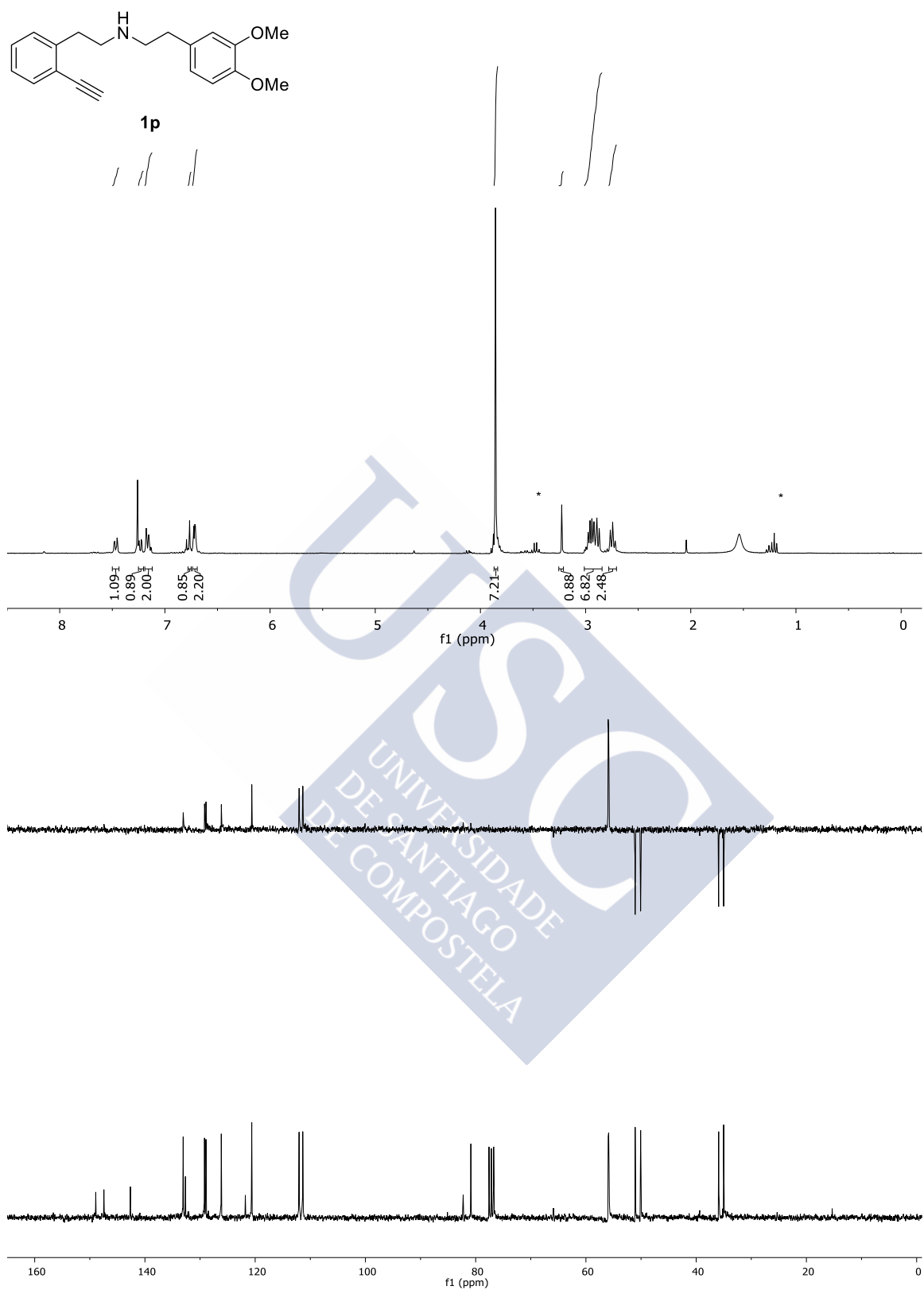


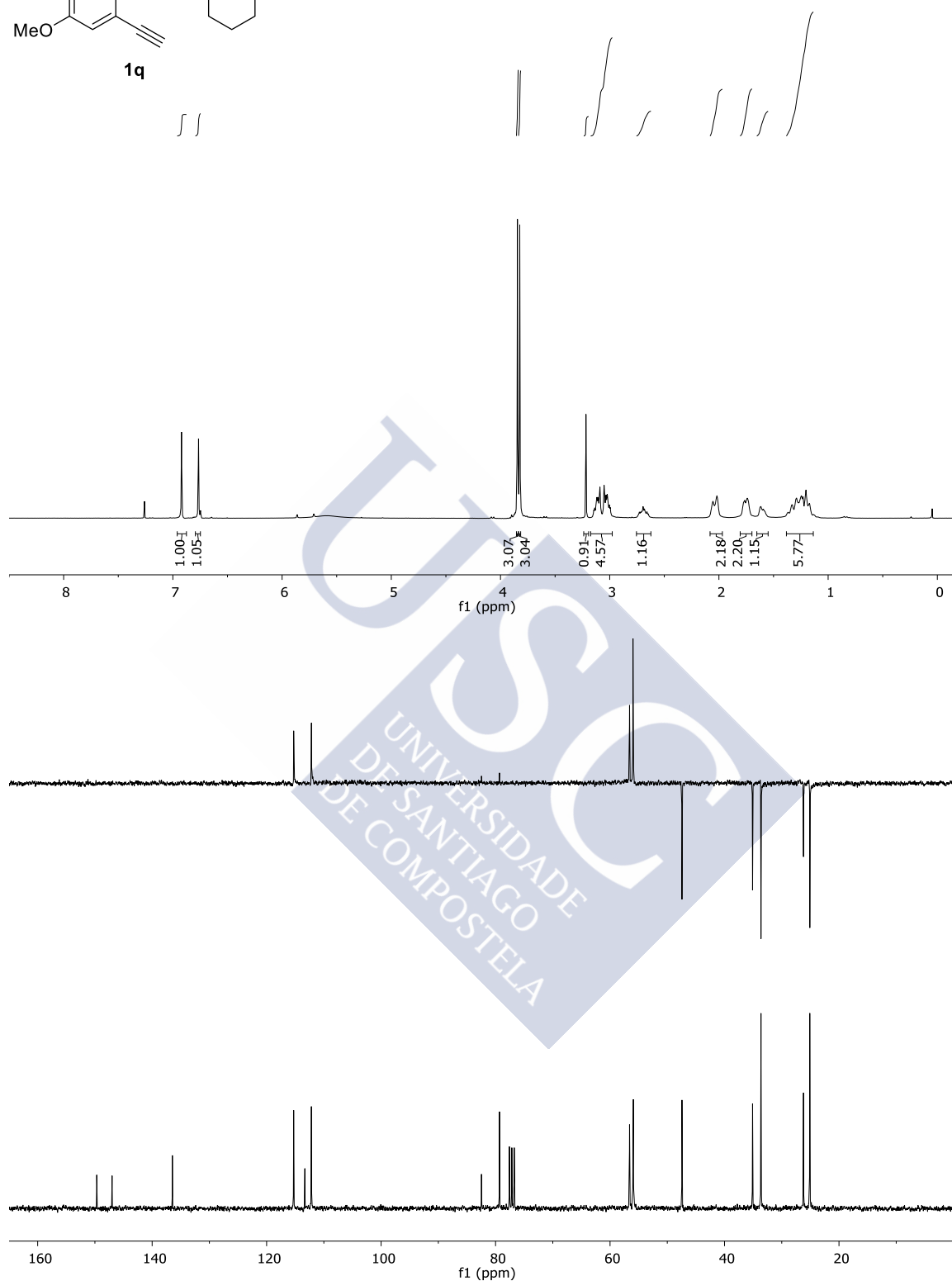
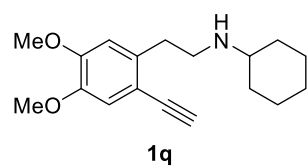


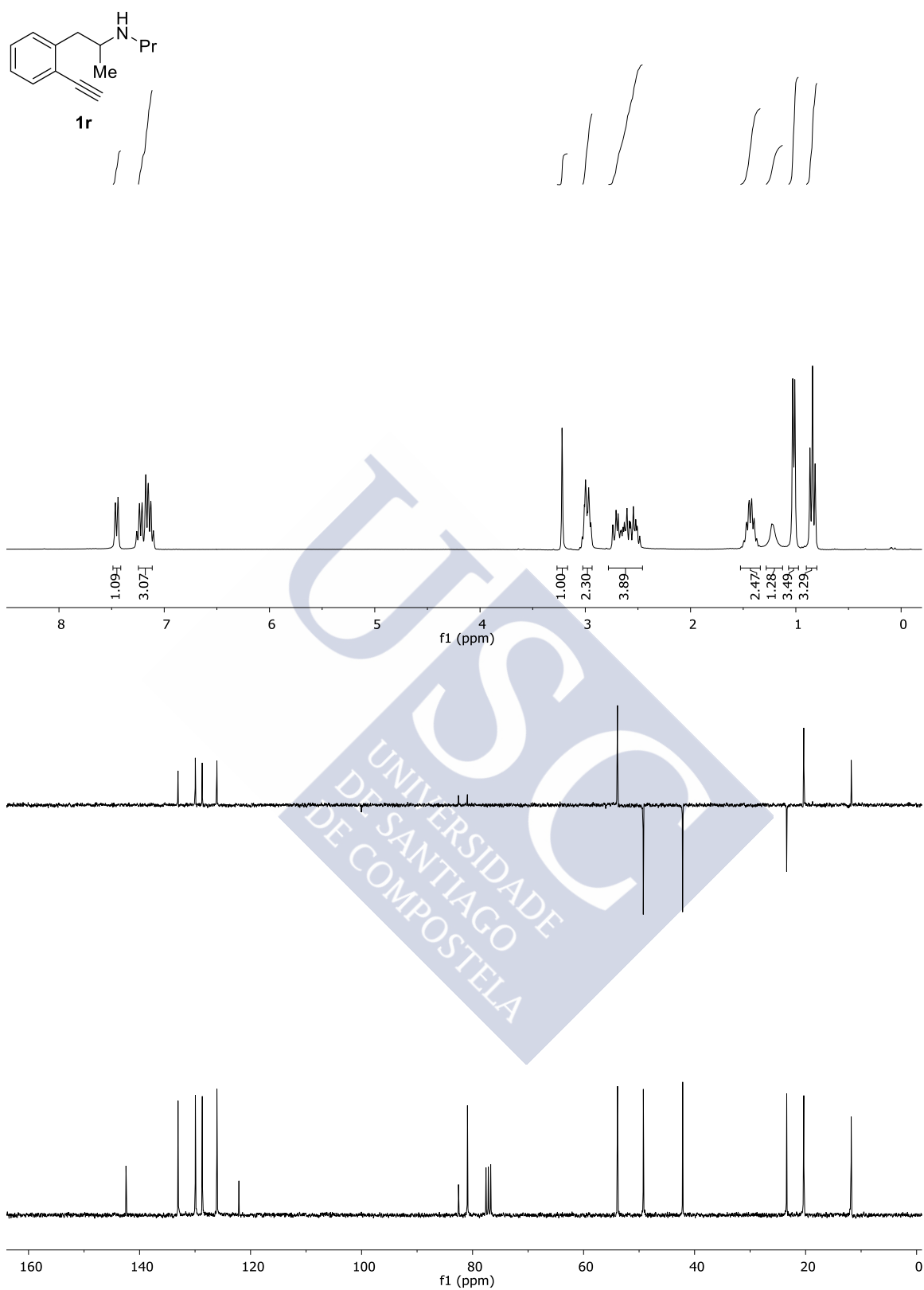


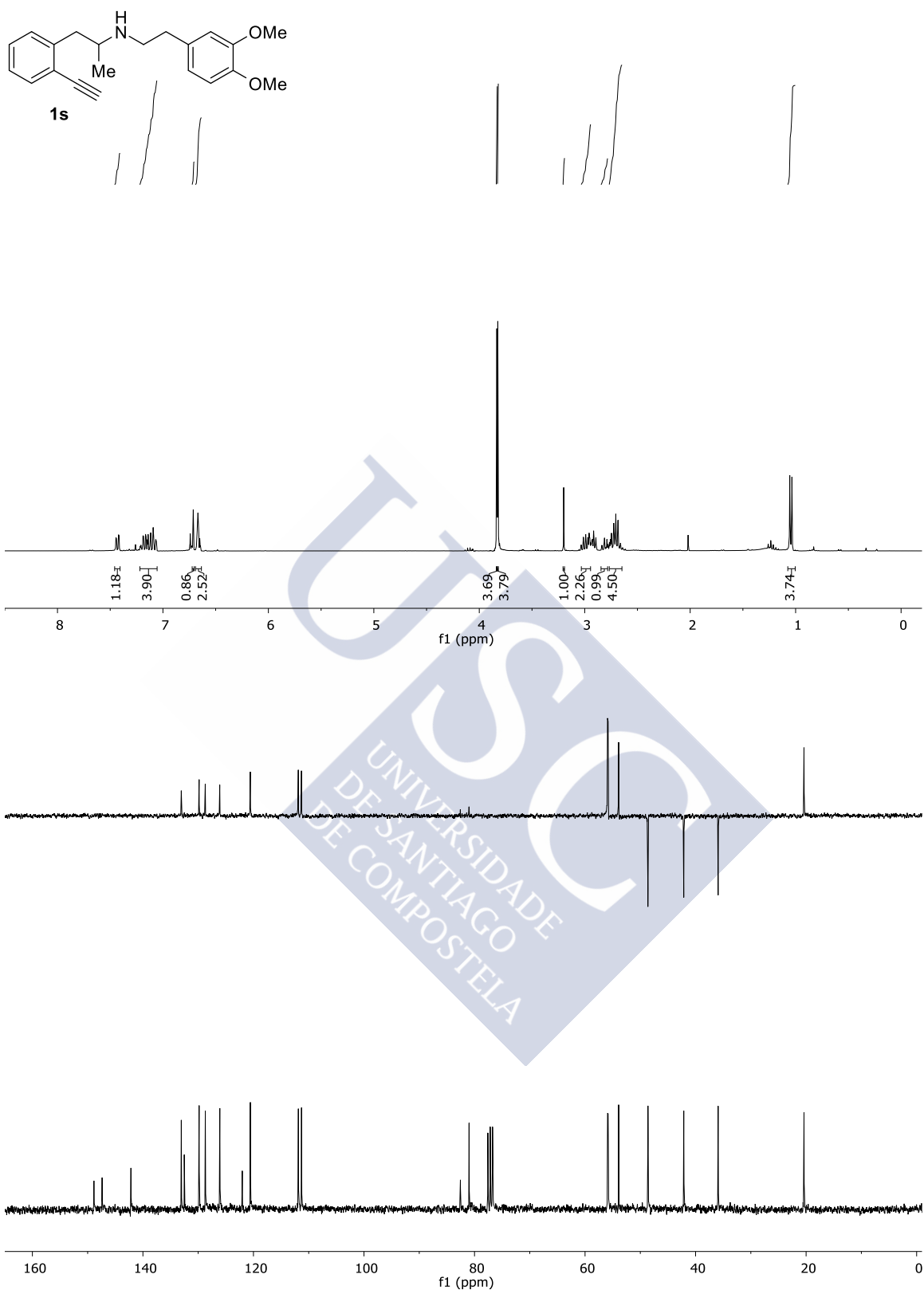


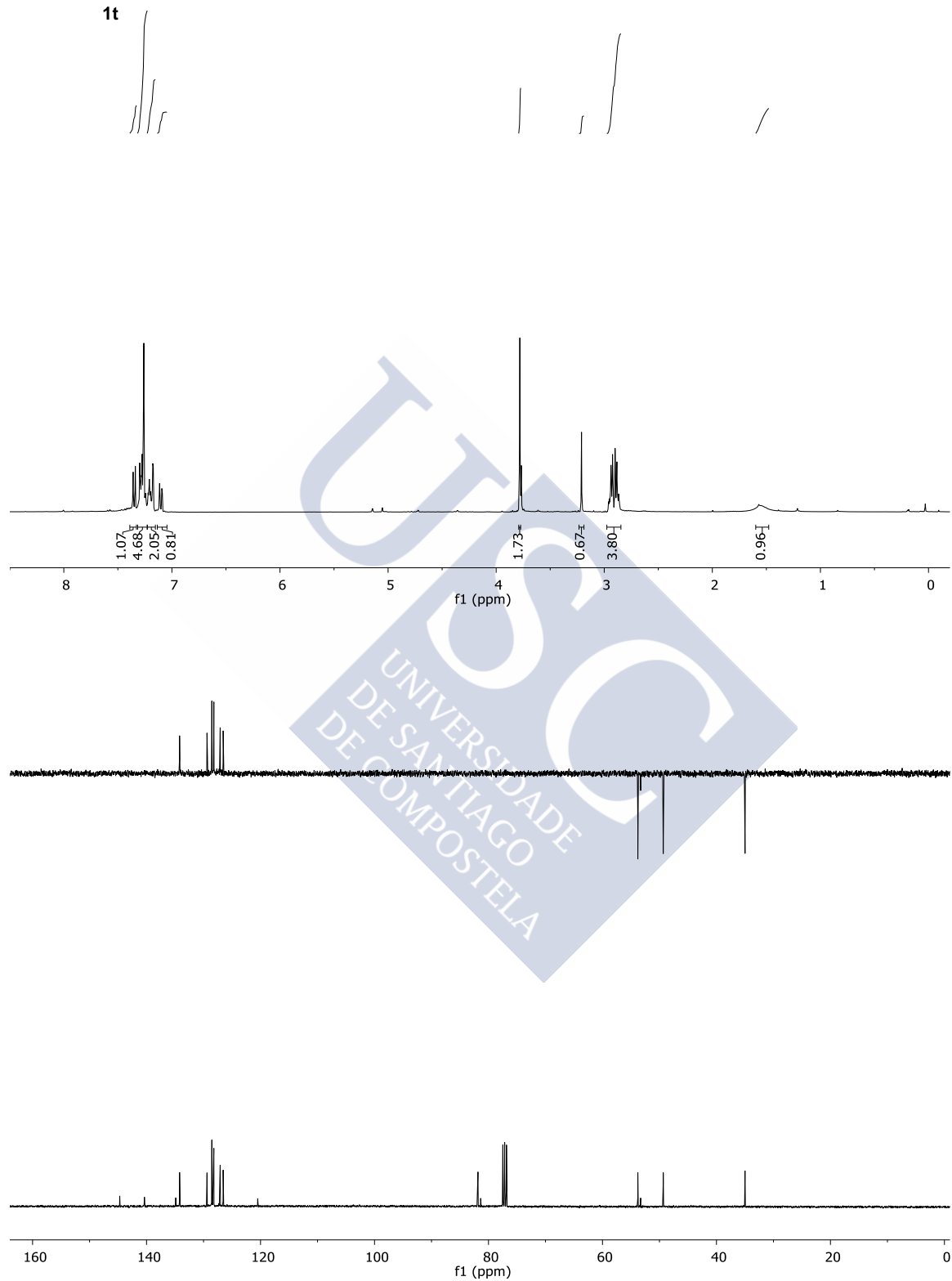
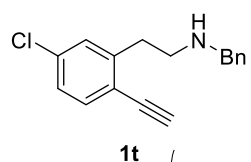
Espectros I: Sustancias de partida

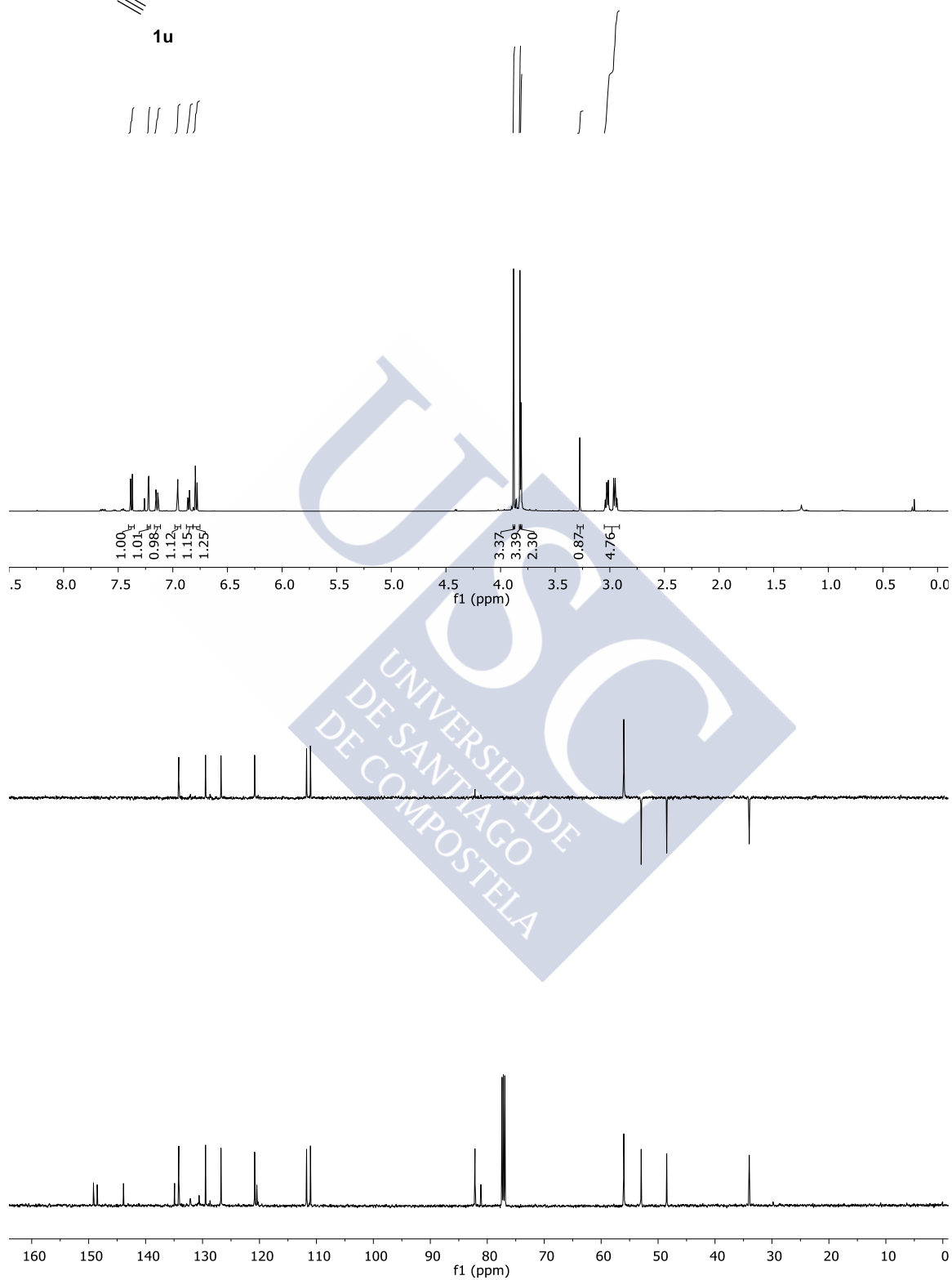
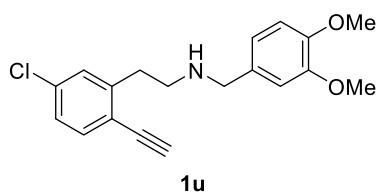




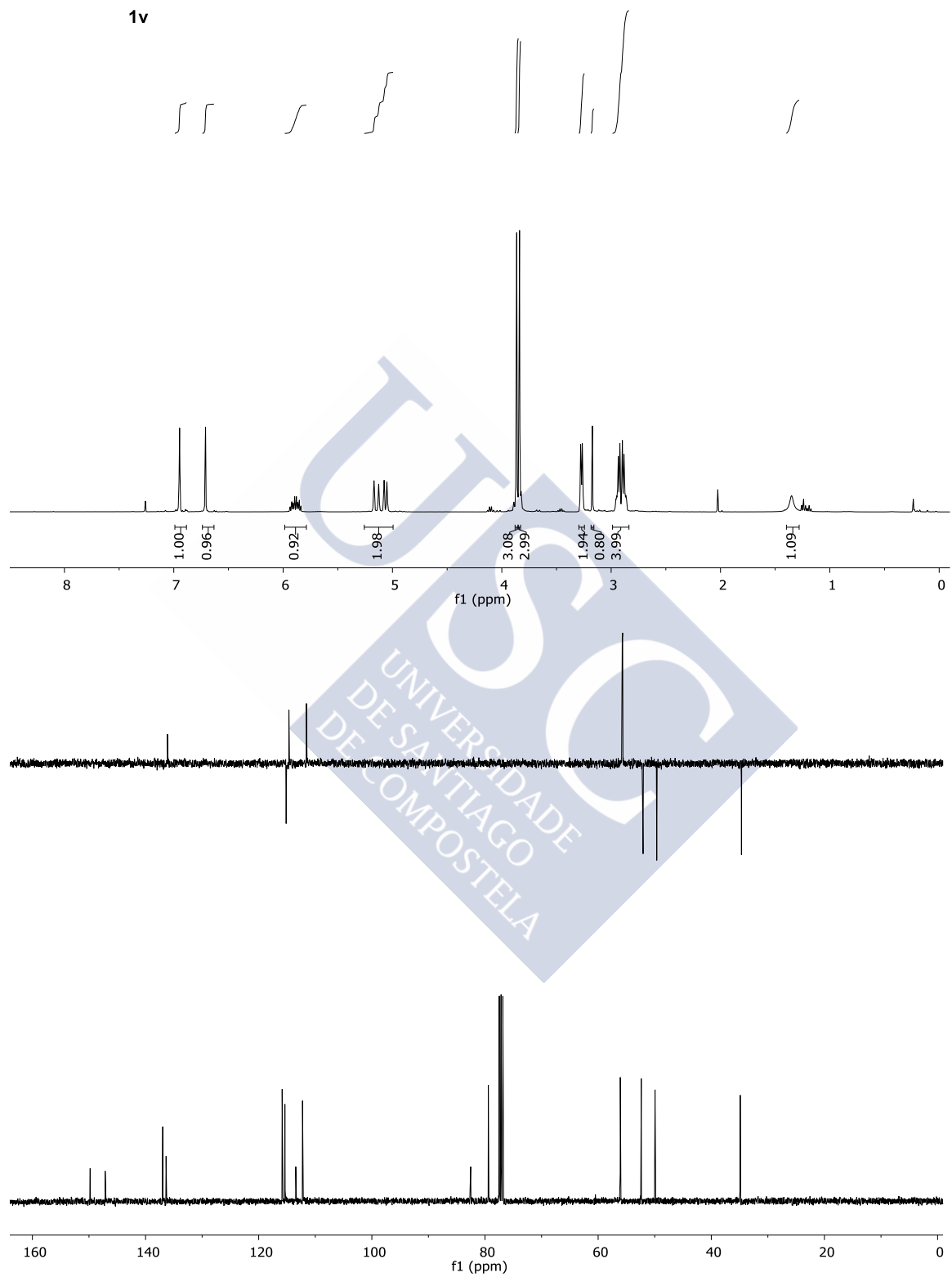
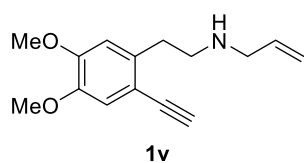


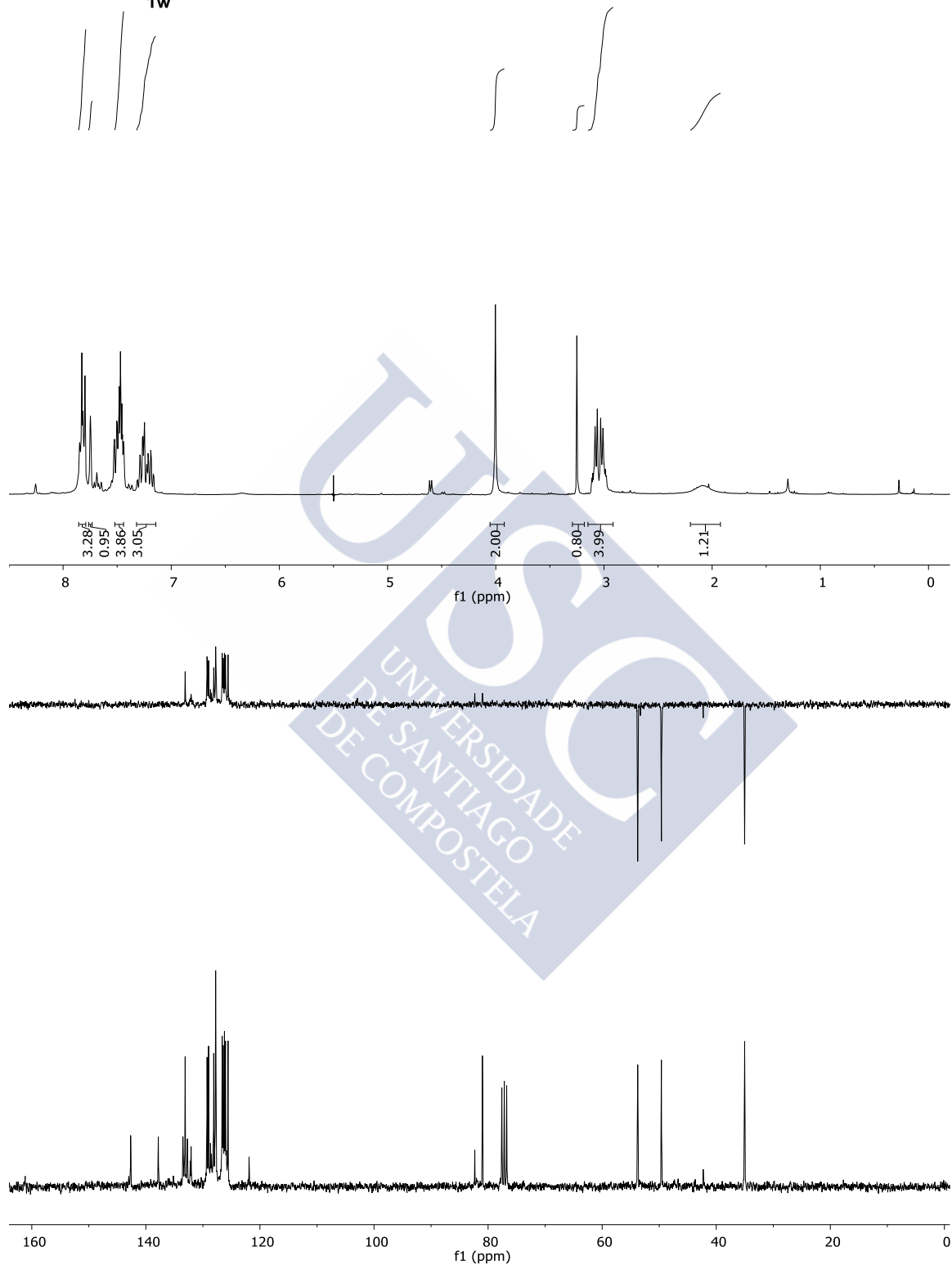
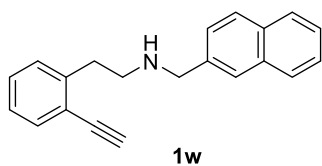


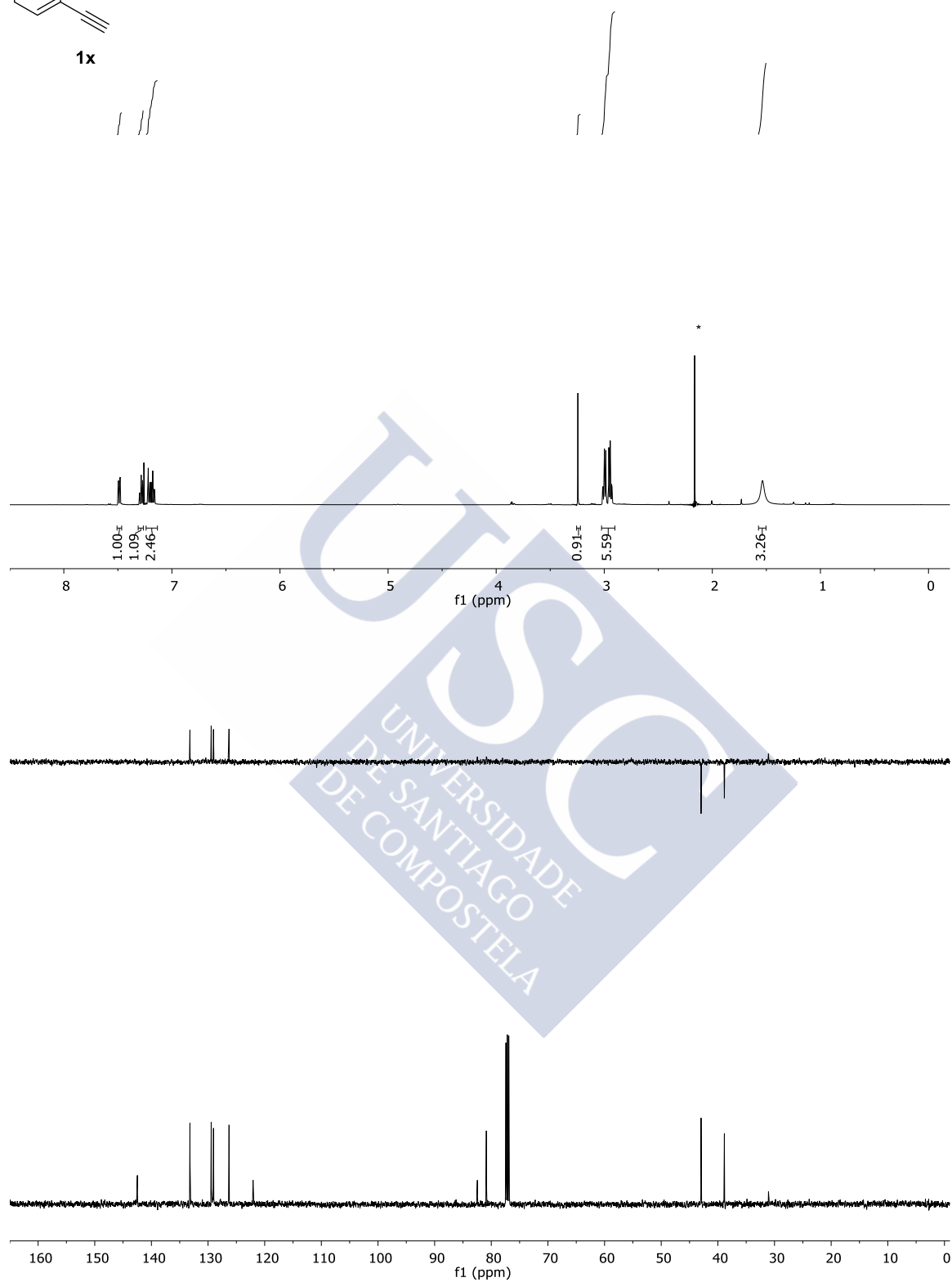
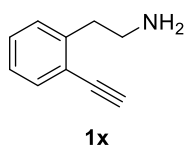


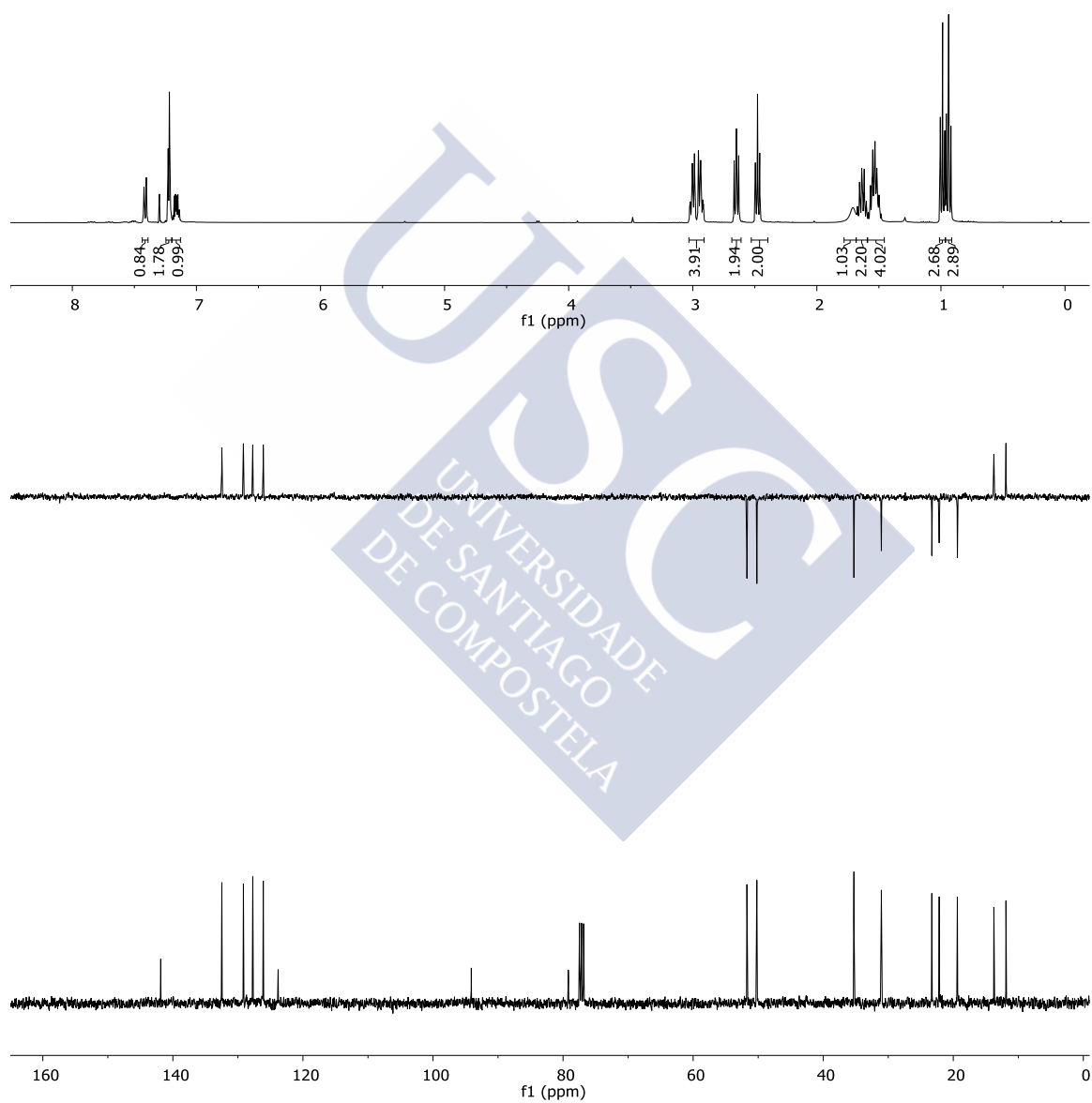
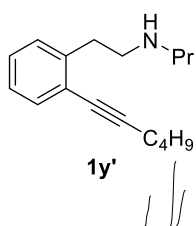


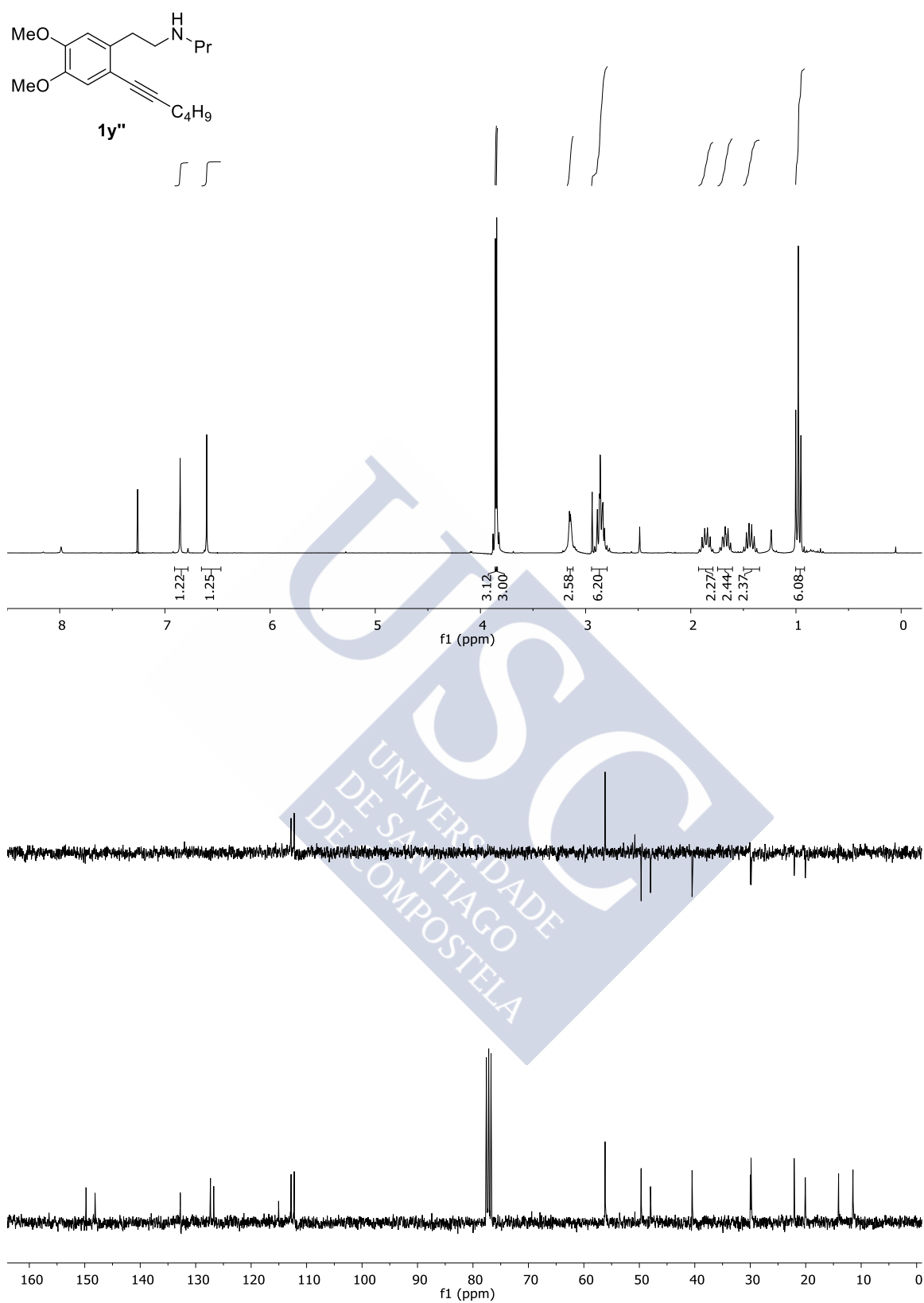
Espectros I: Sustancias de partida

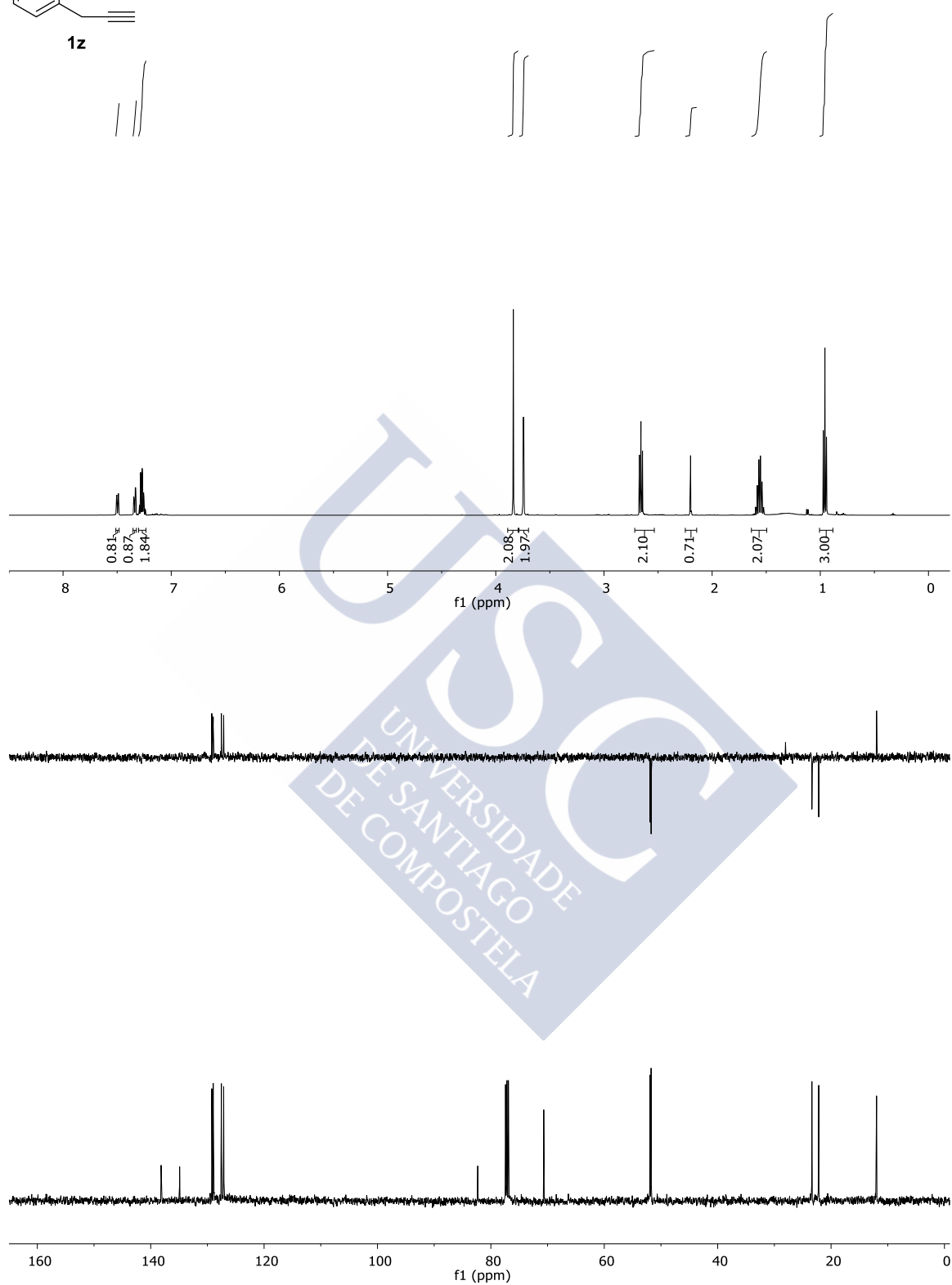
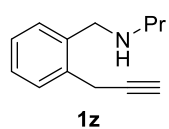


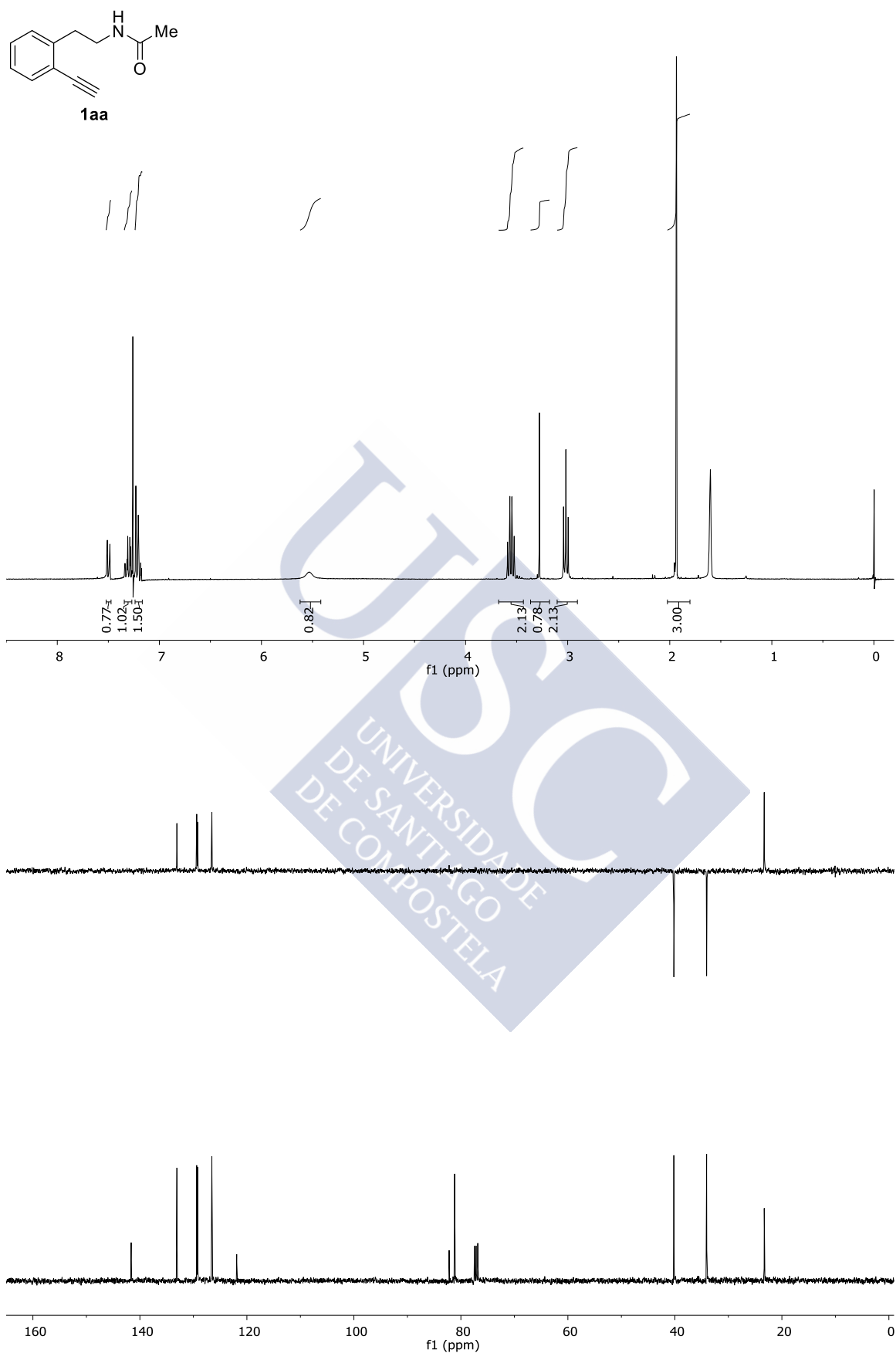


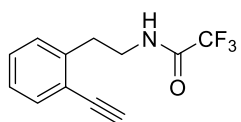




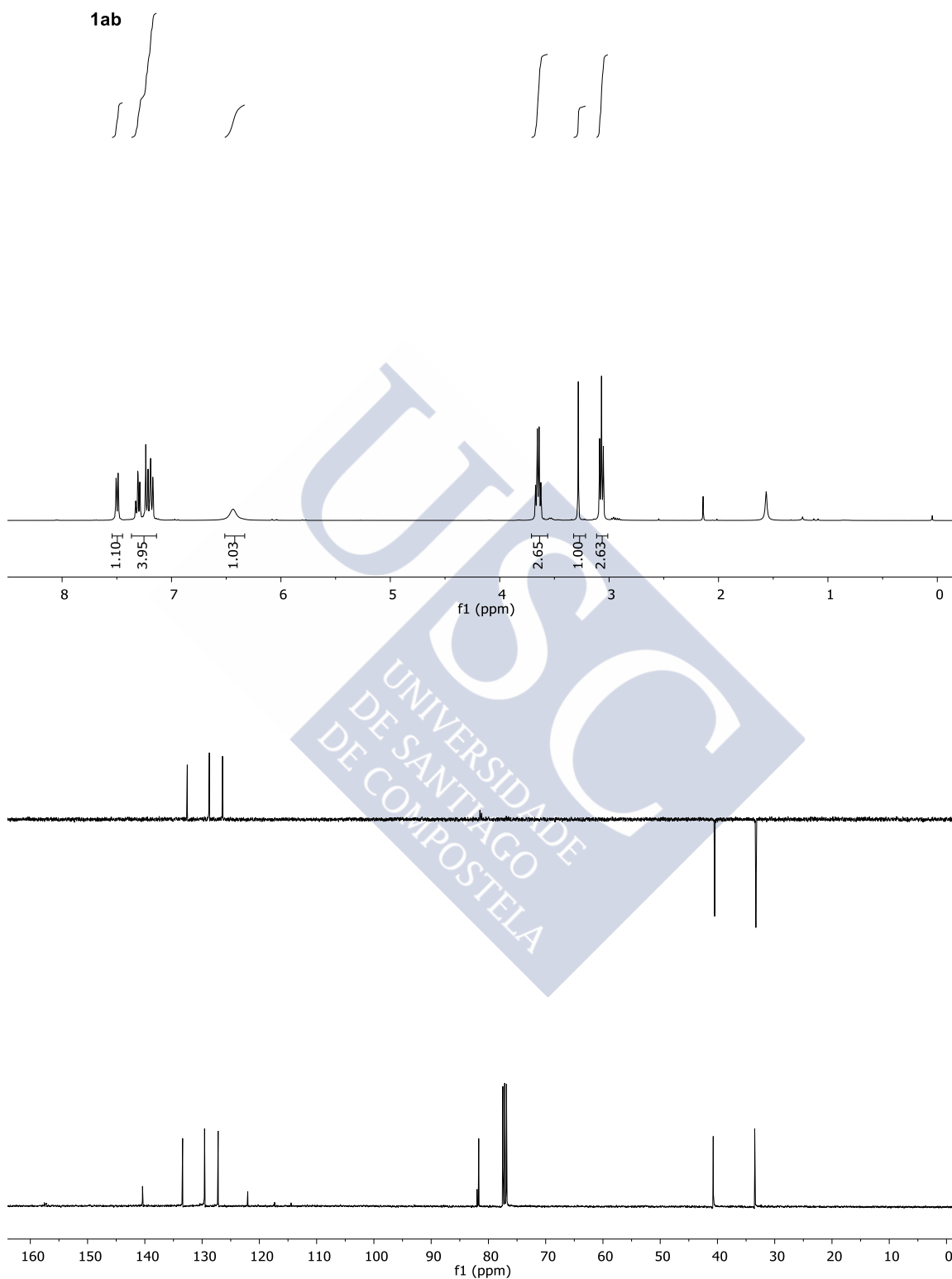




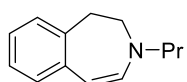




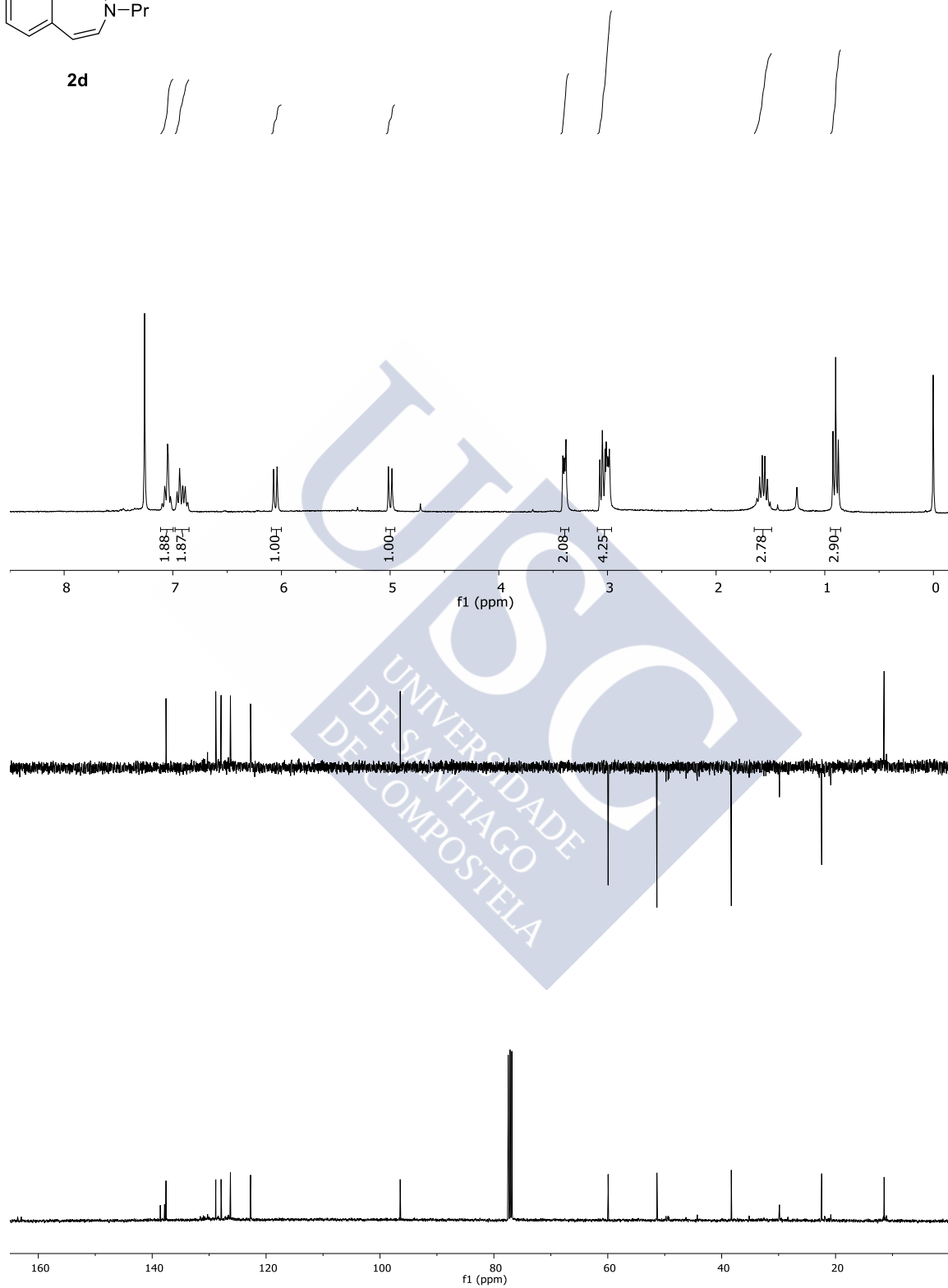
1ab

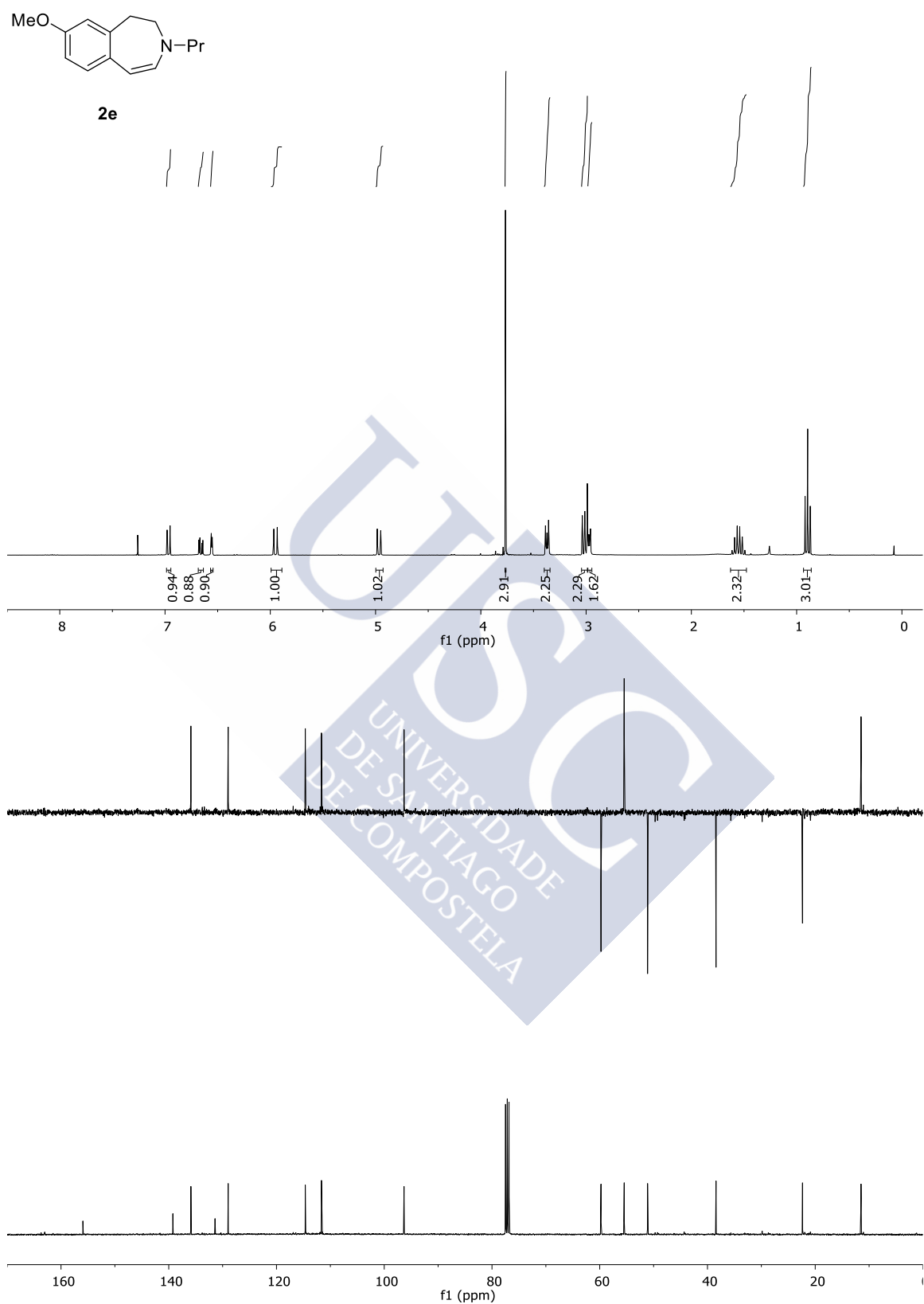


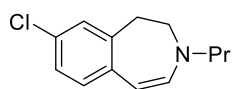
Productos de ciclación



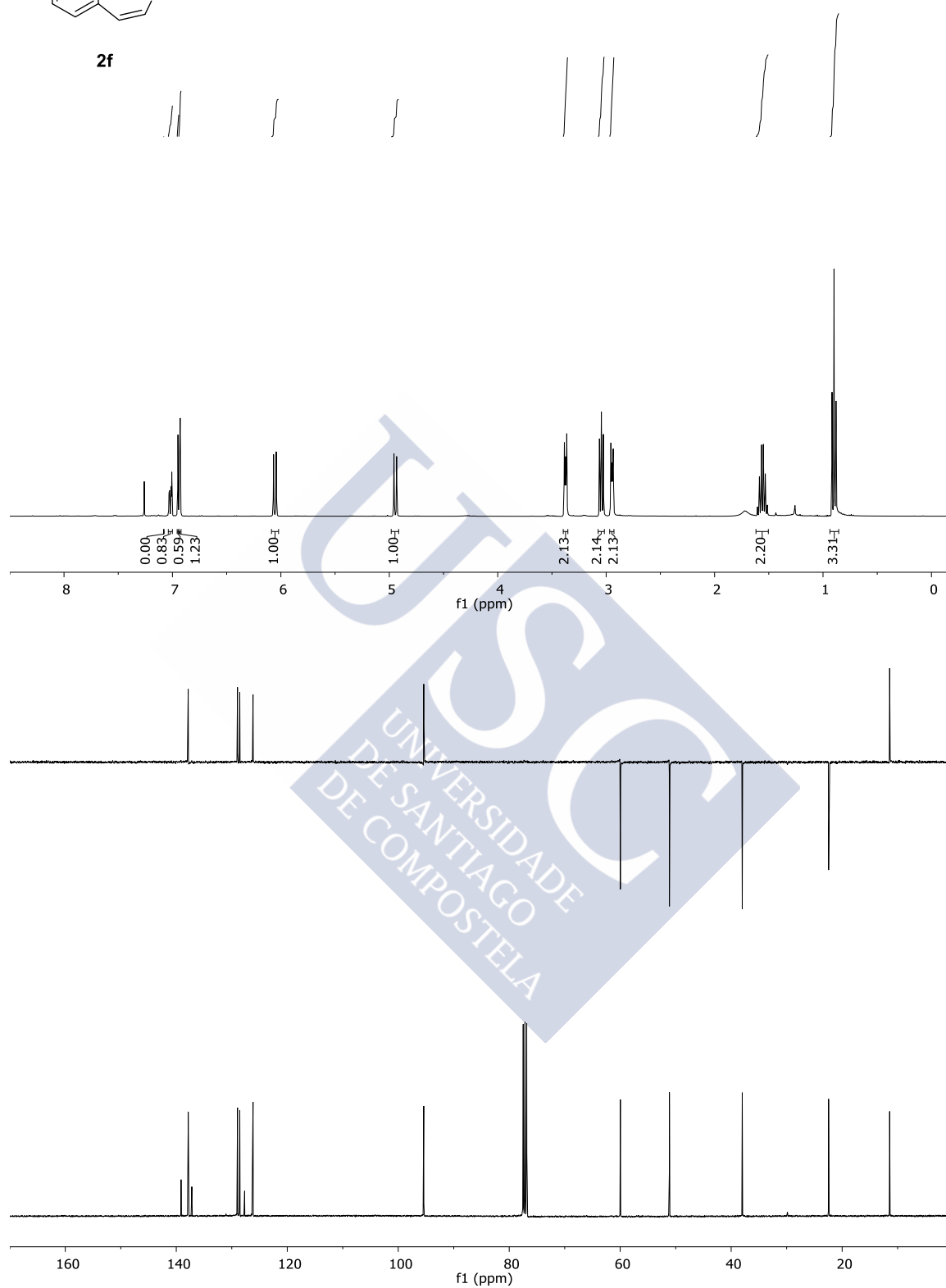
2d

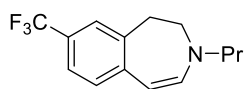
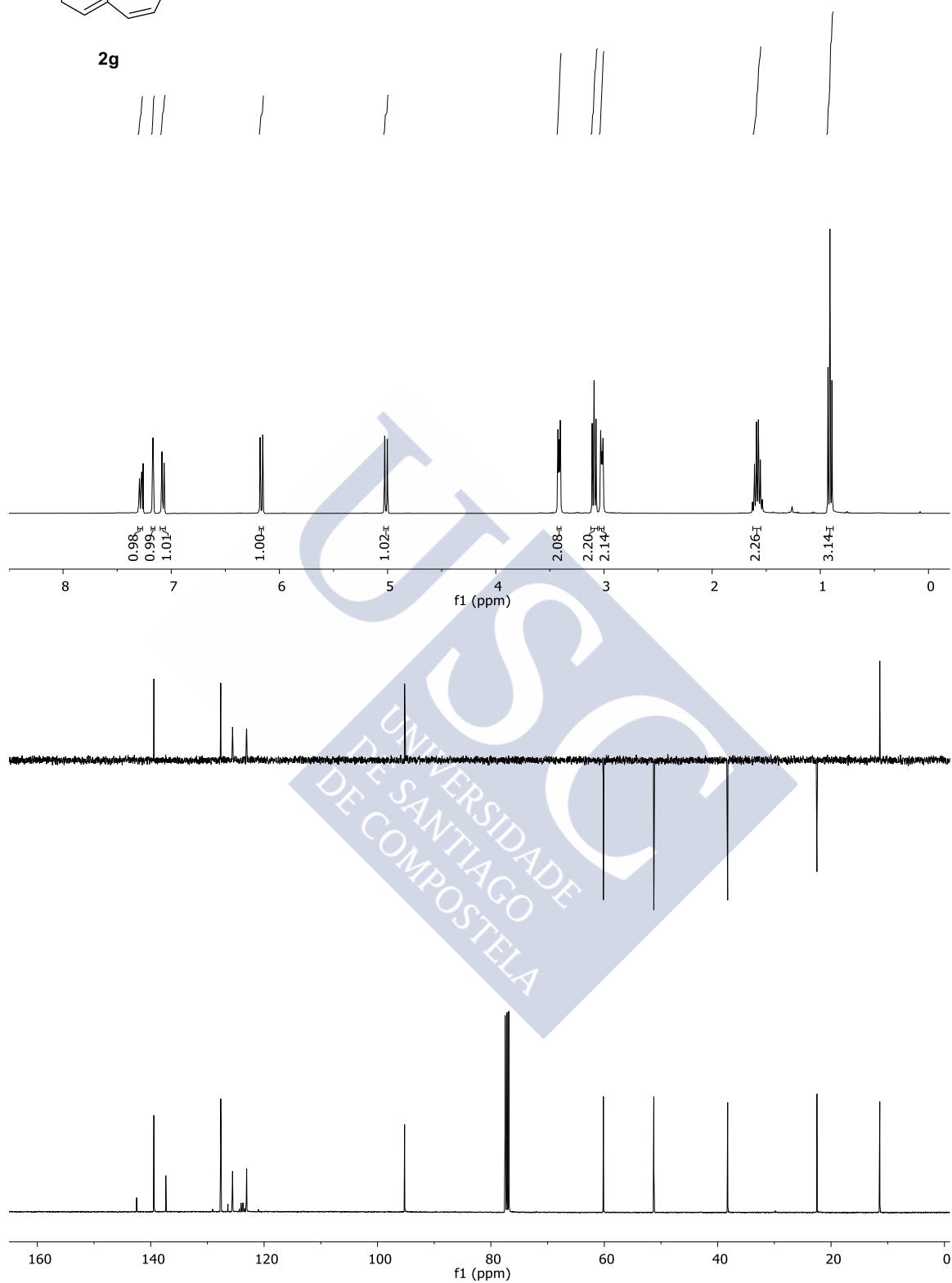


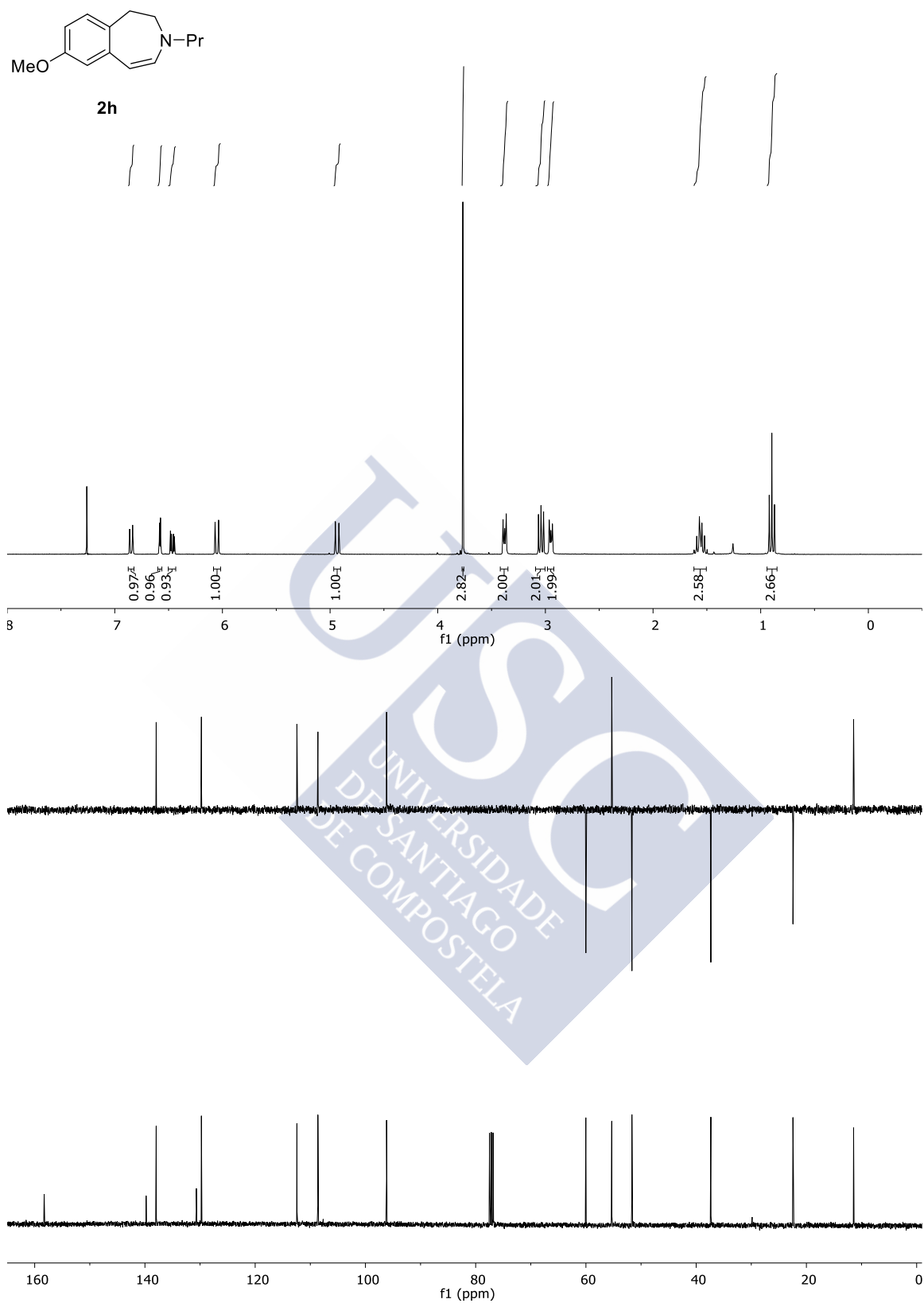


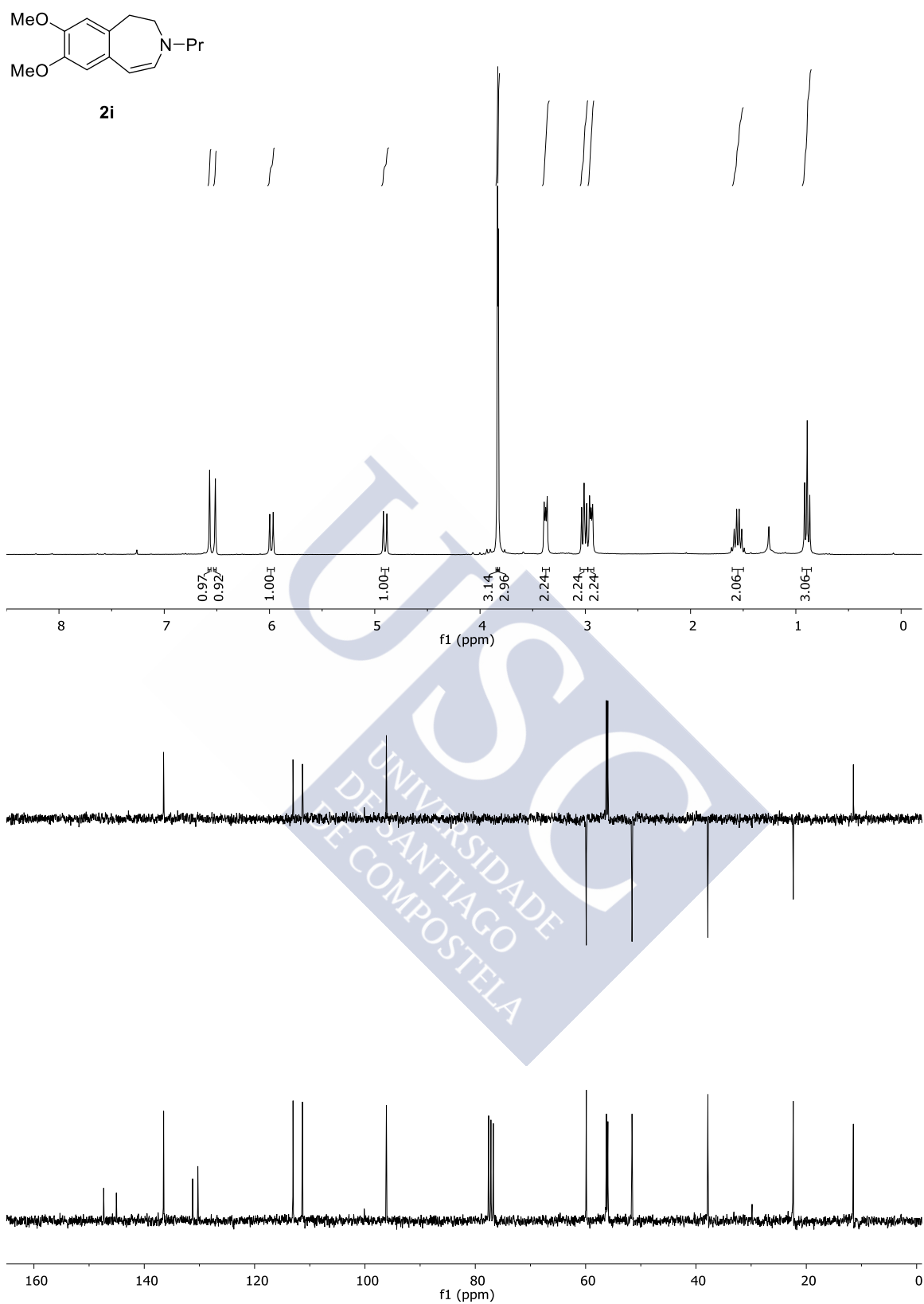


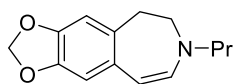
2f



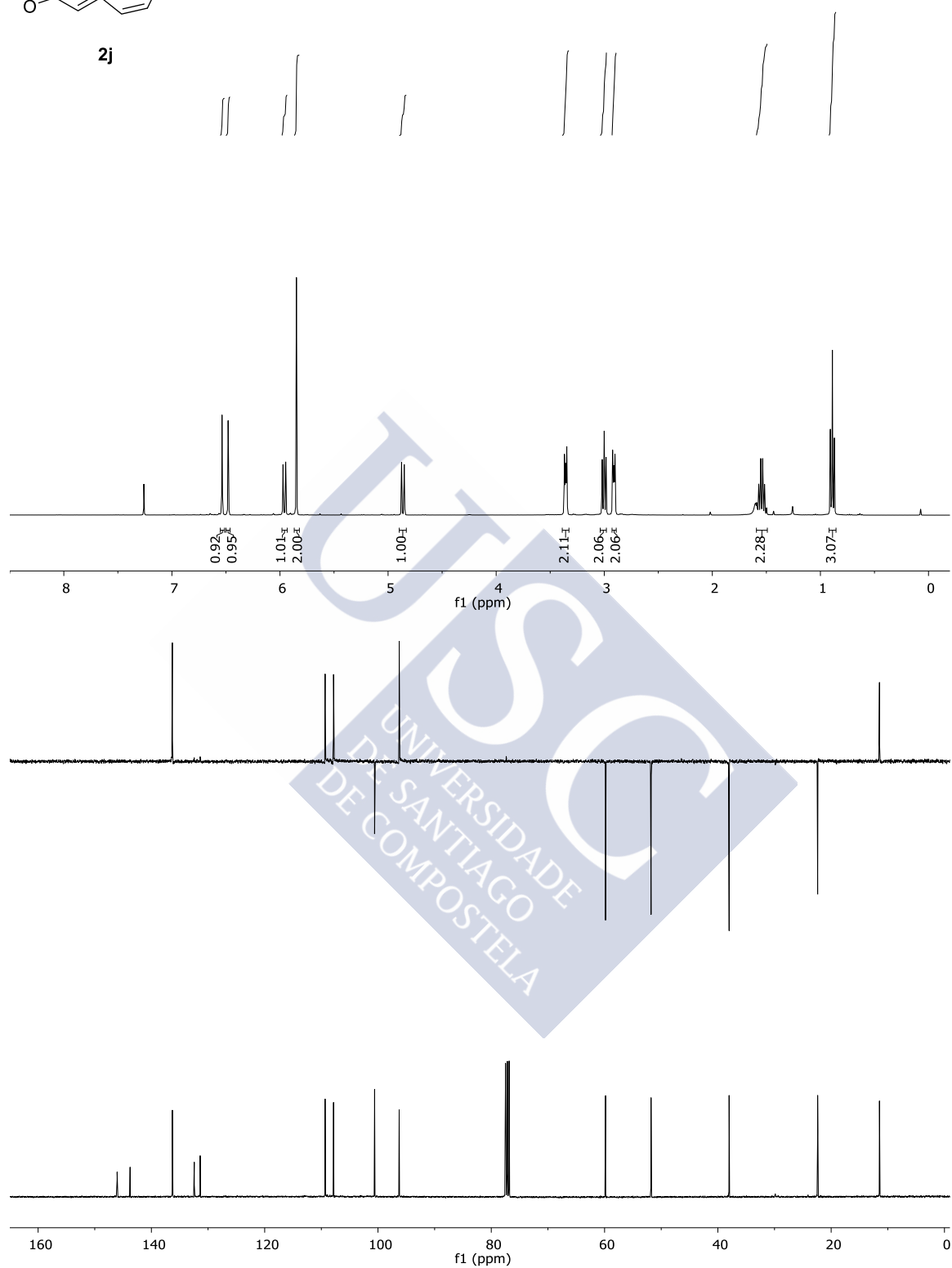
**2g**

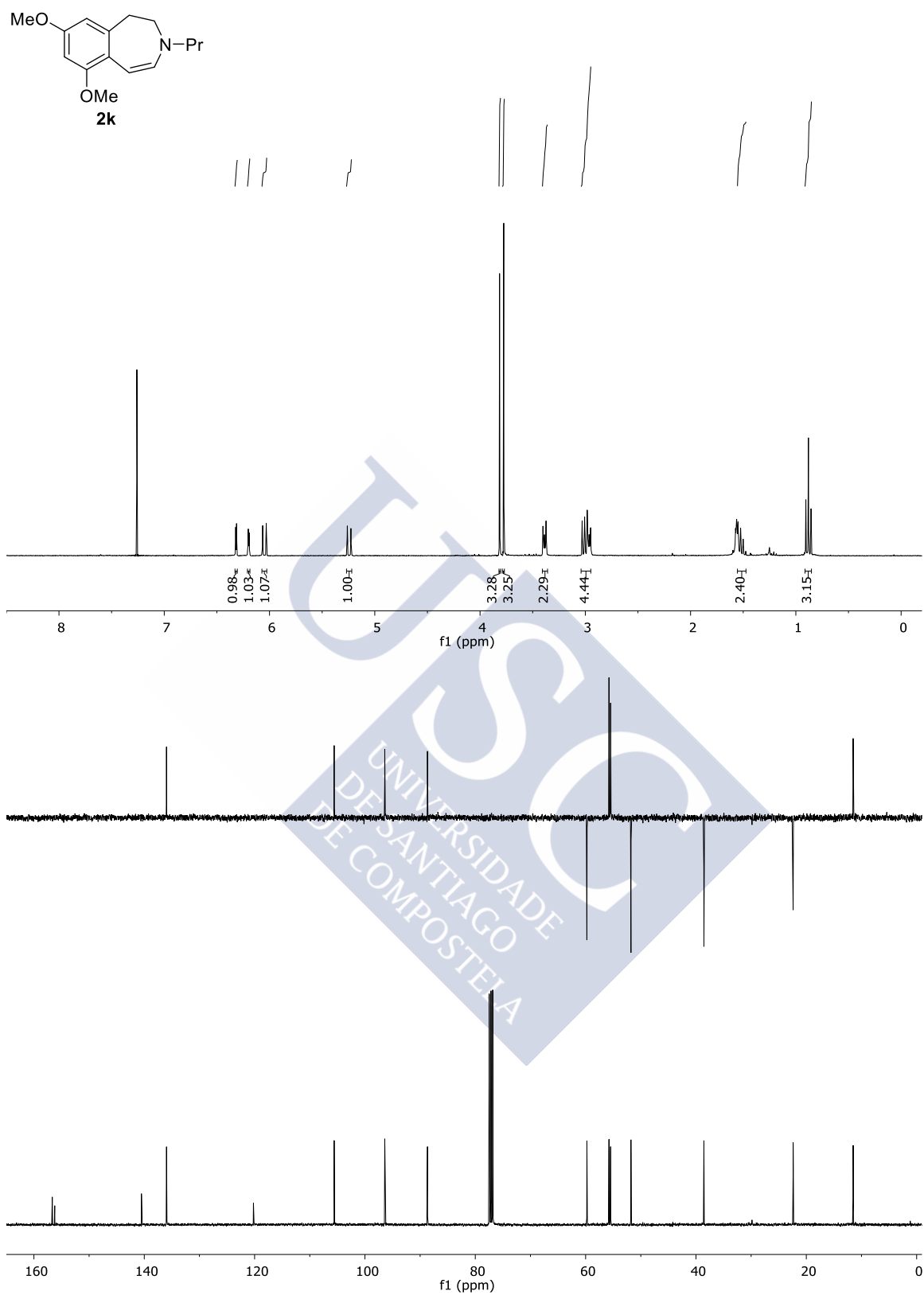


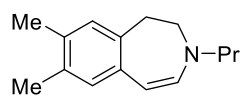




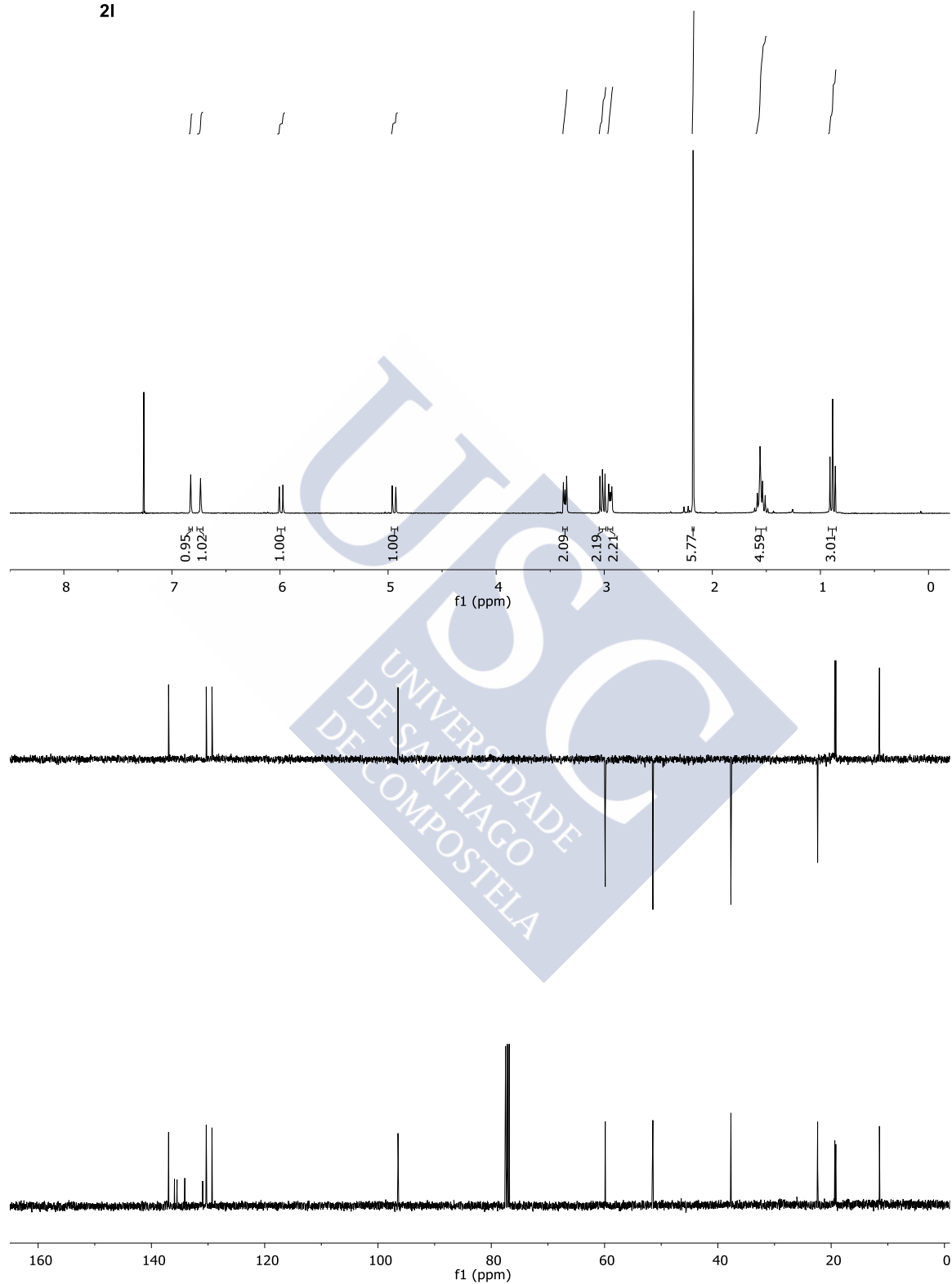
2j

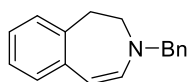




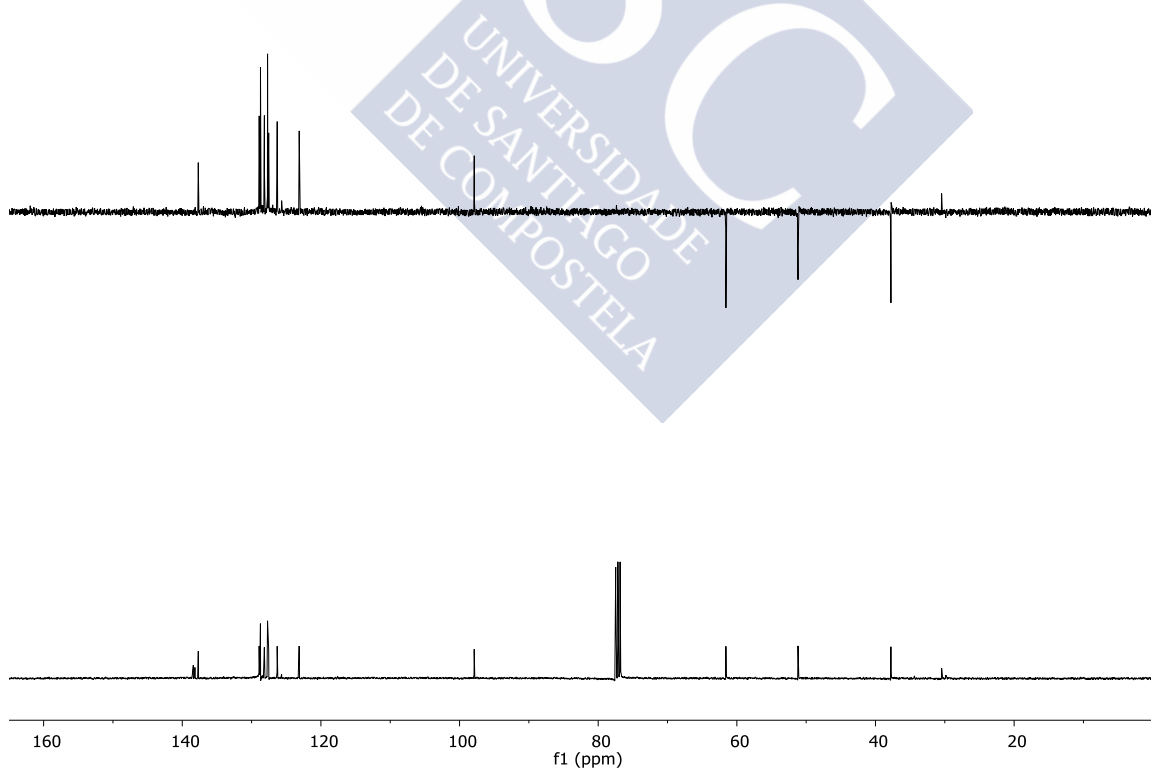
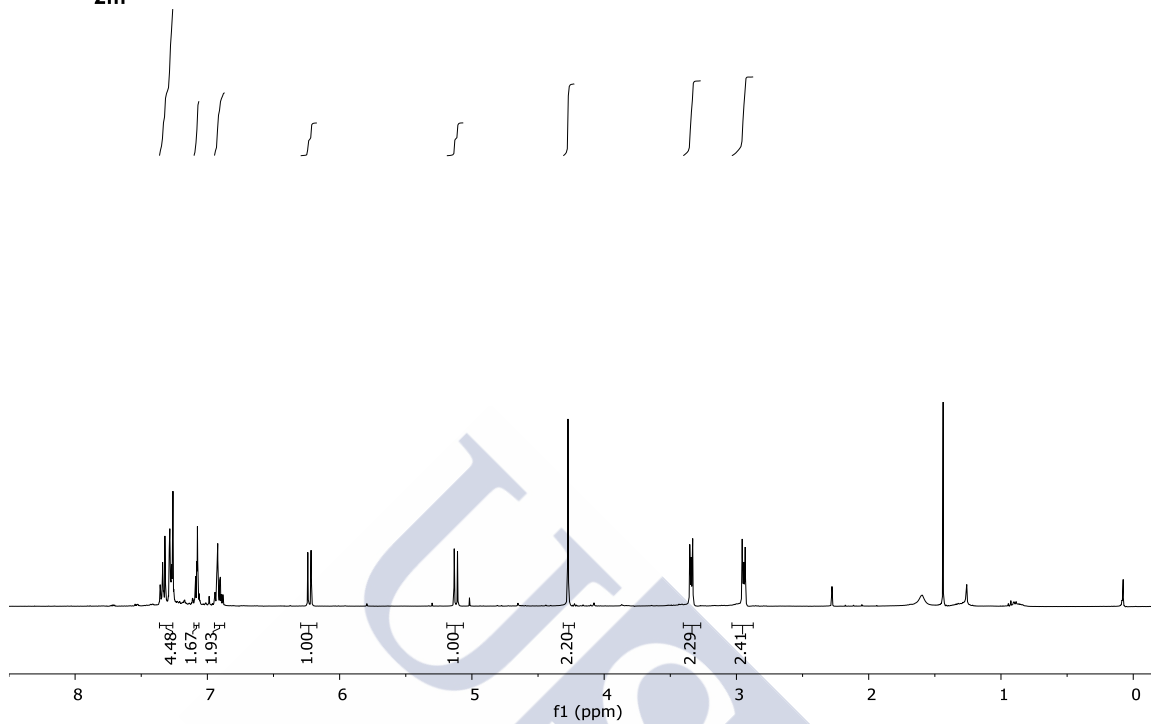


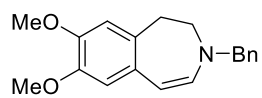
2I



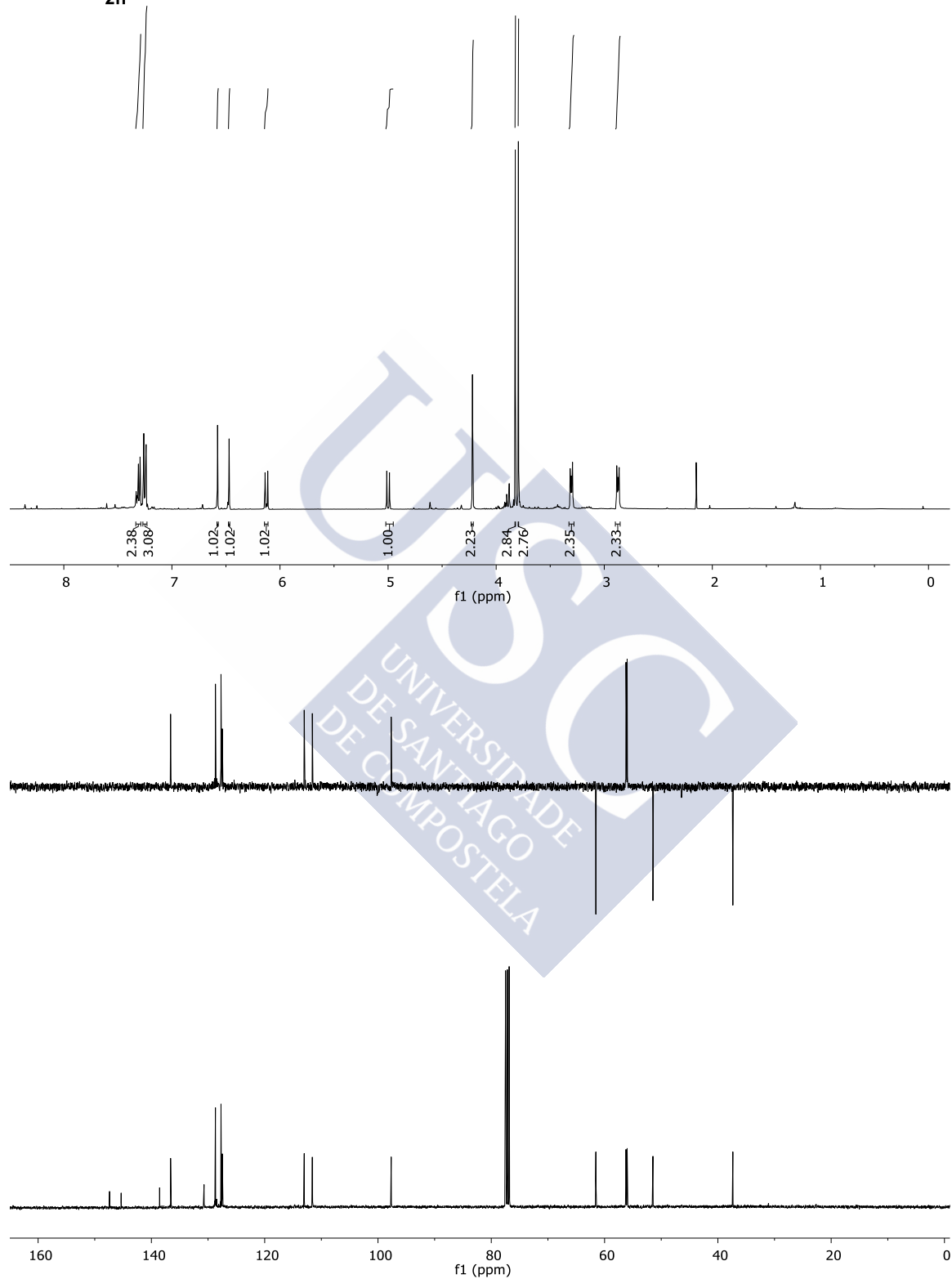


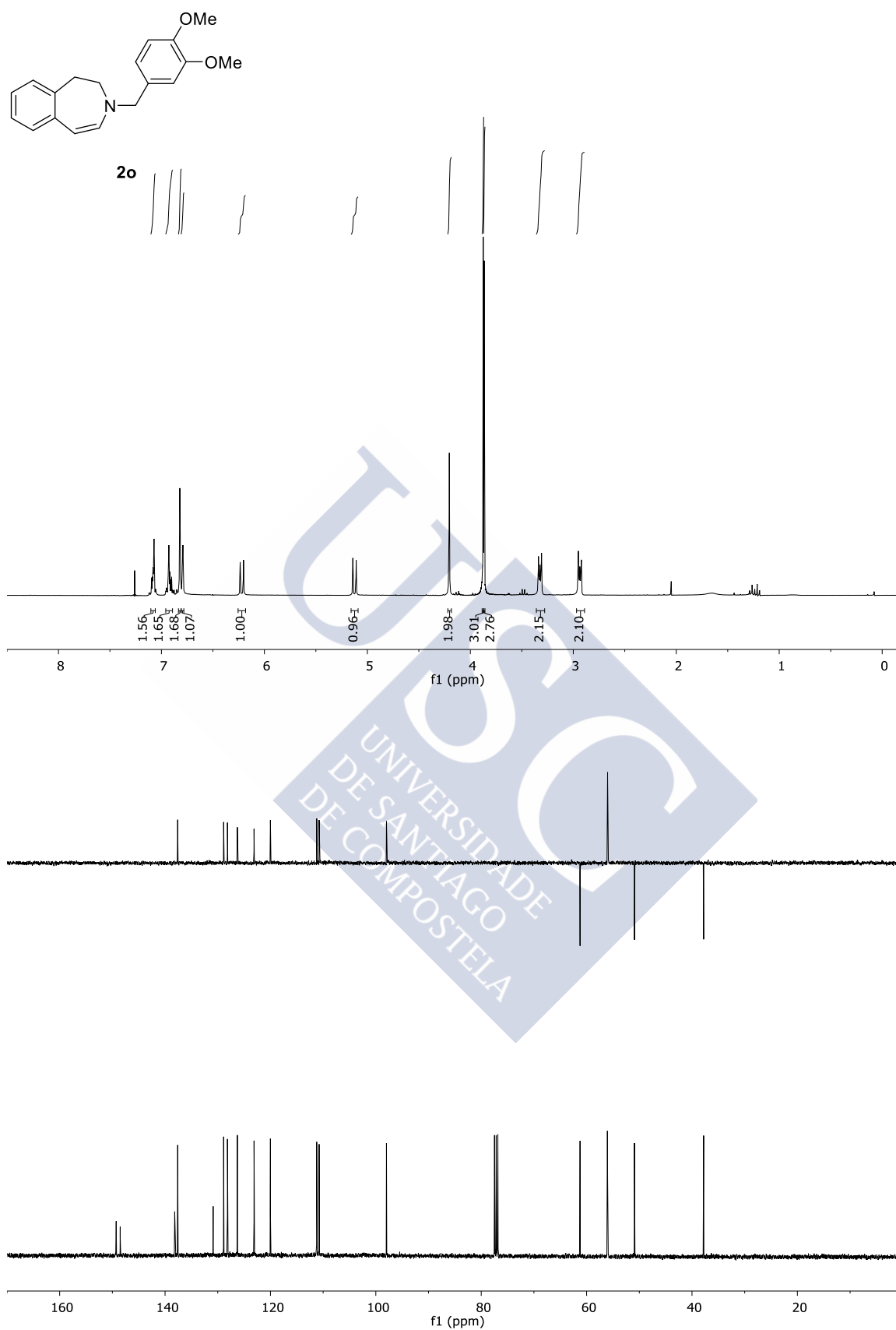
2m

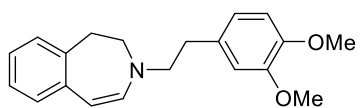




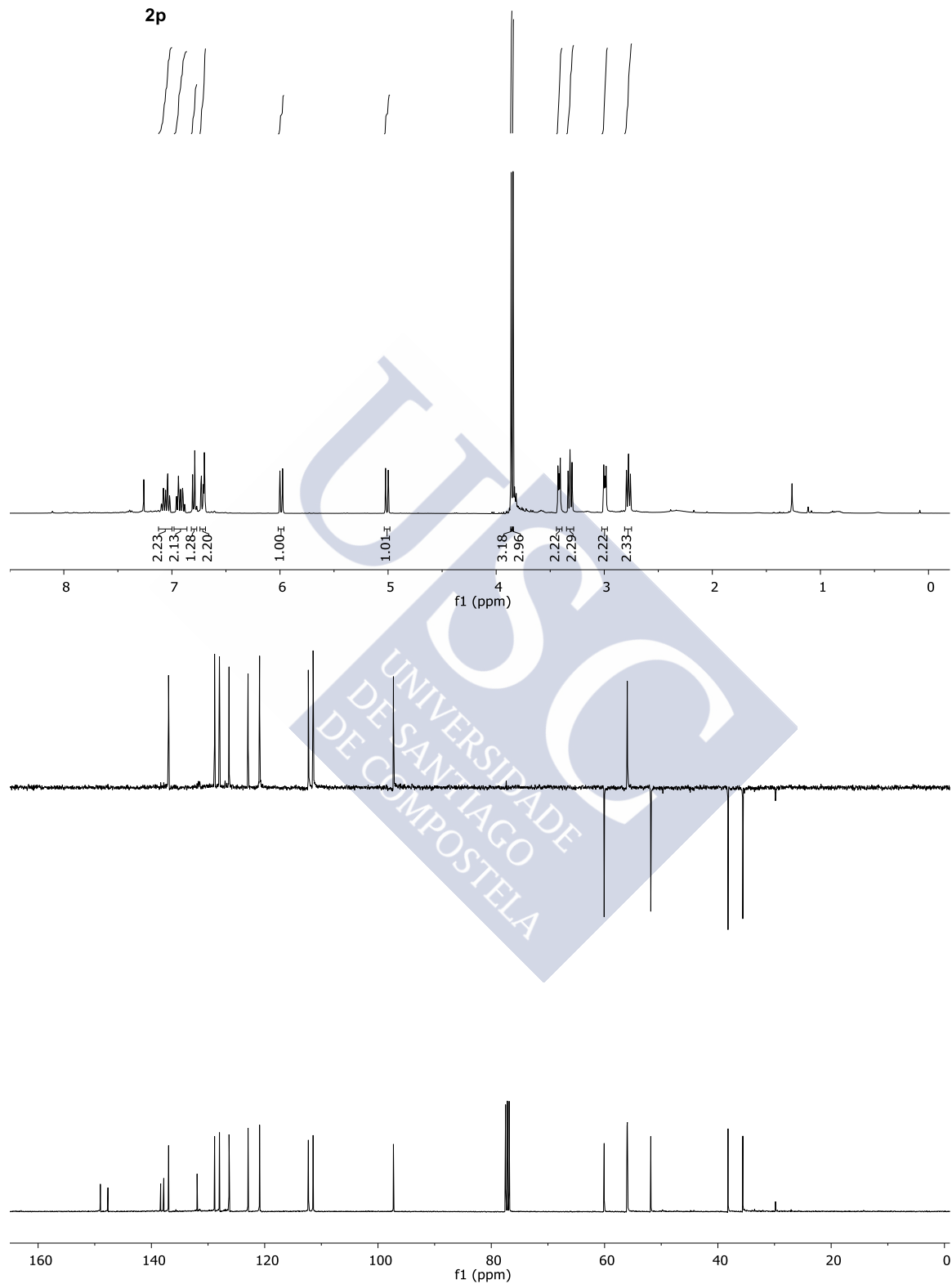
2n

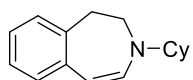
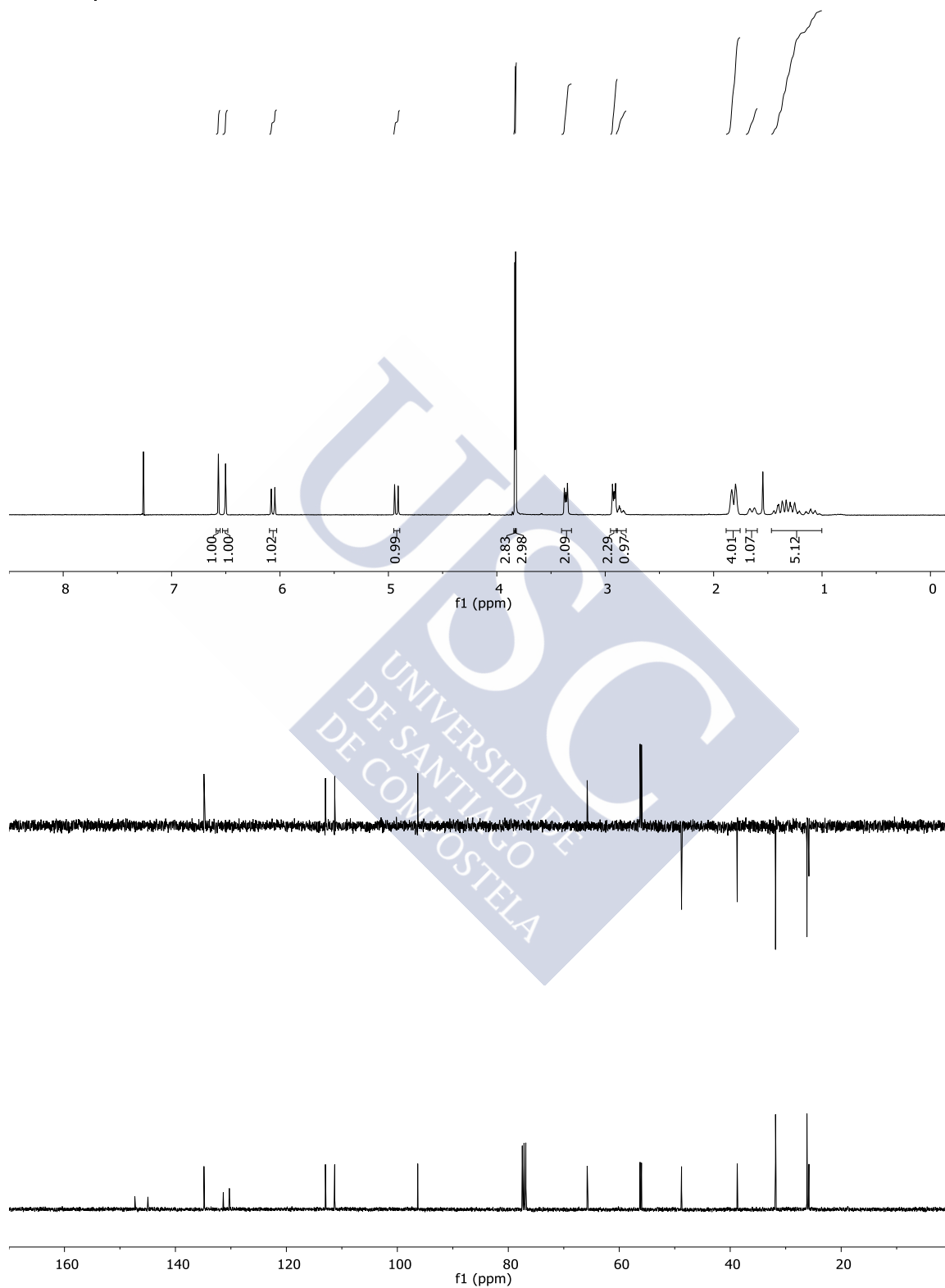


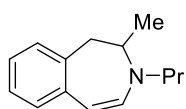




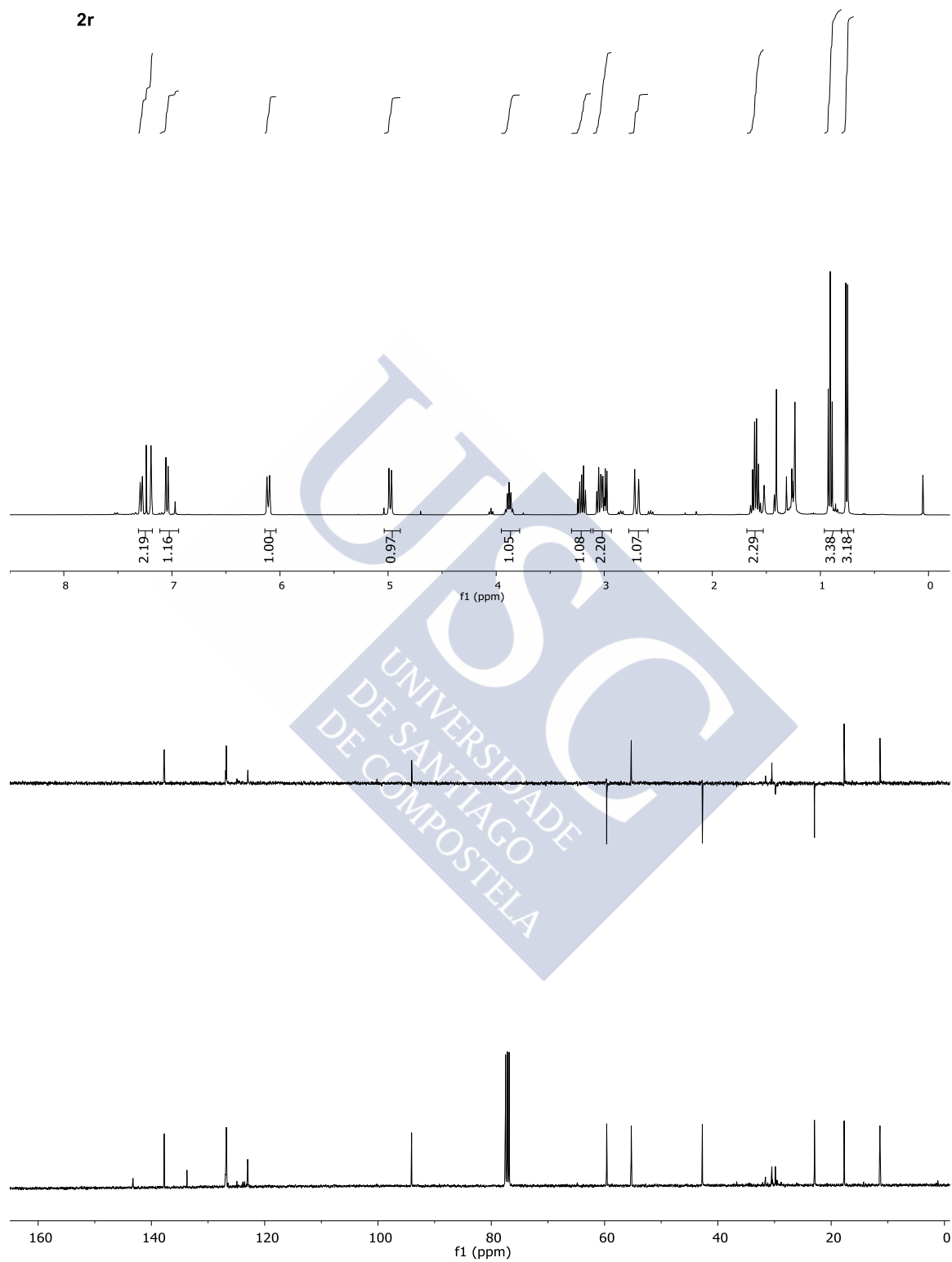
2p

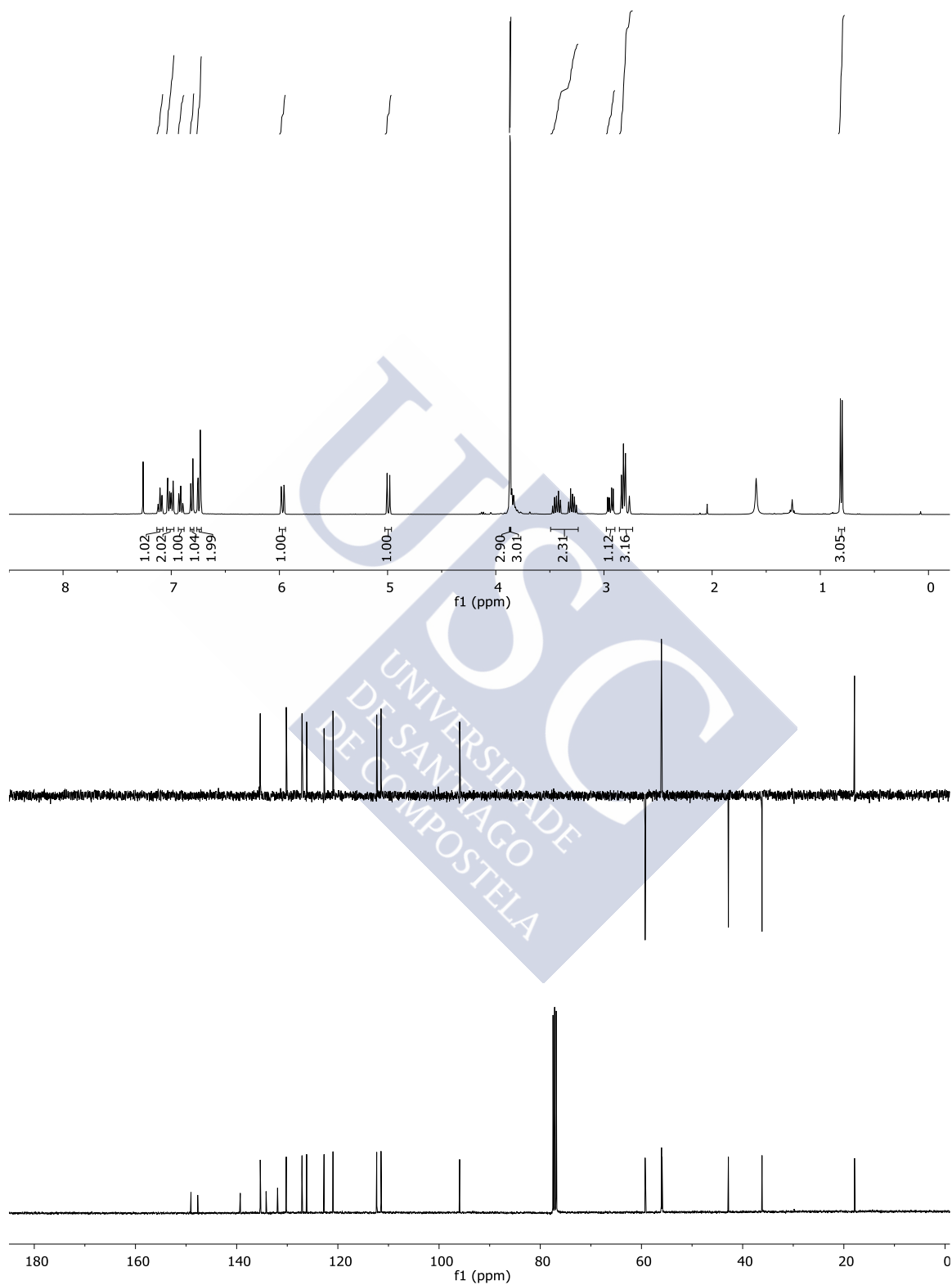
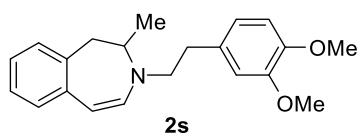


**2q**

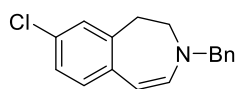


2r

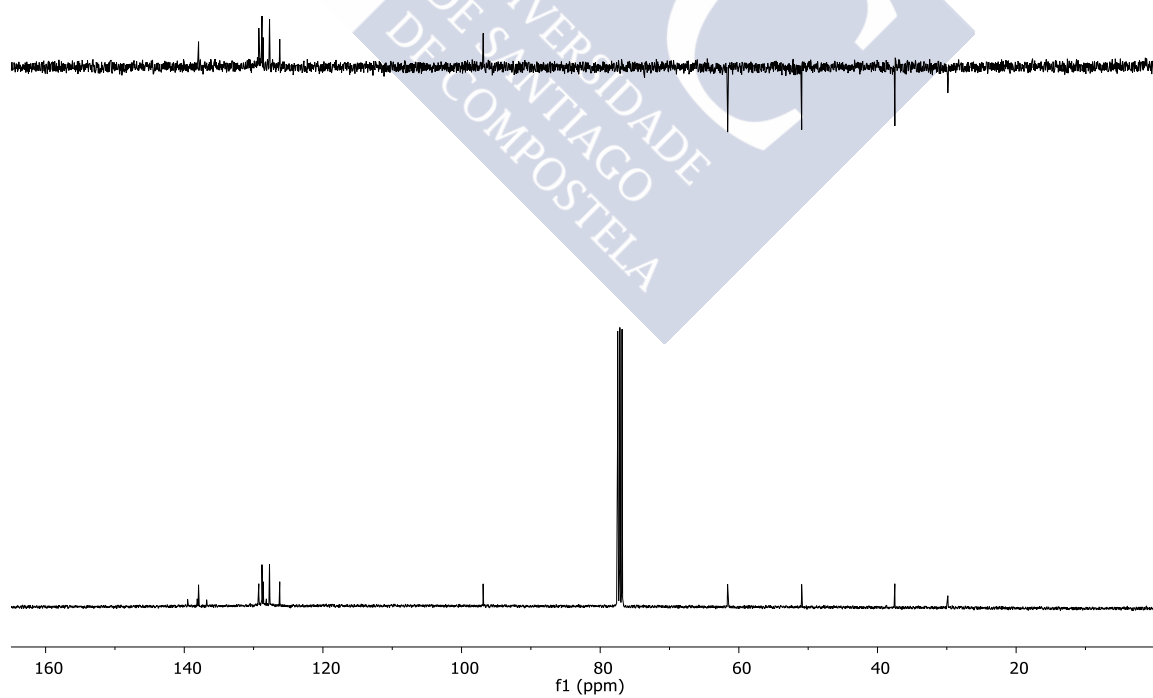
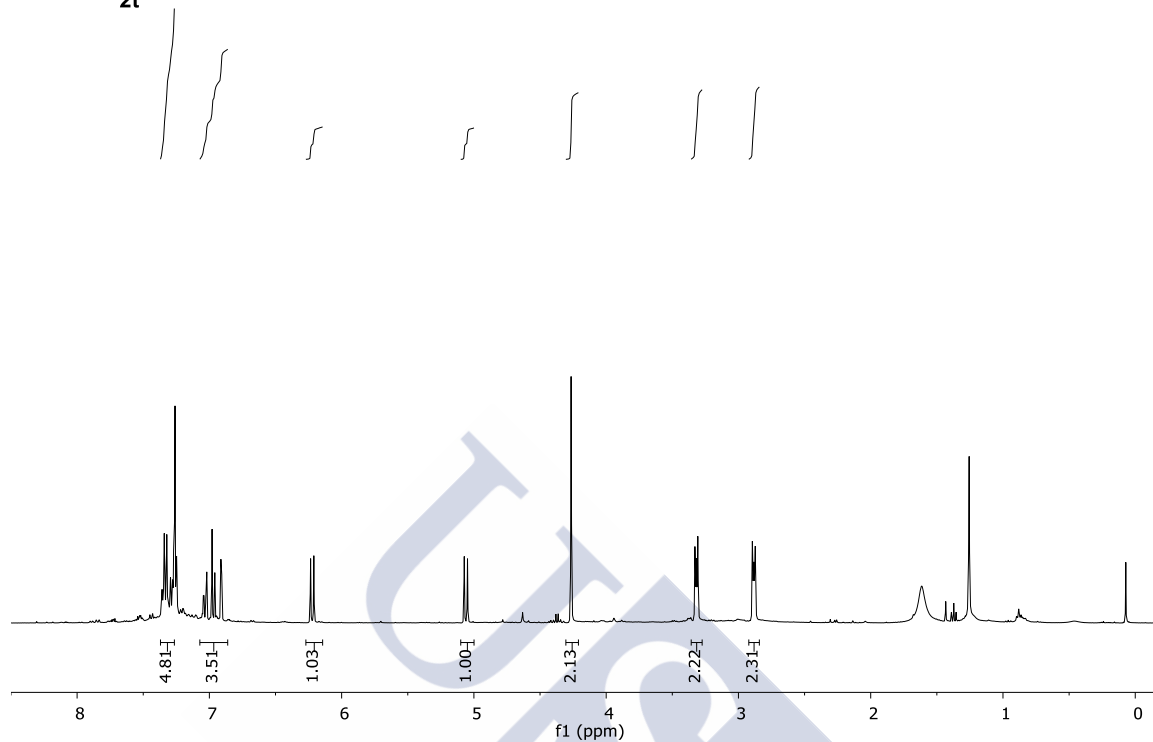


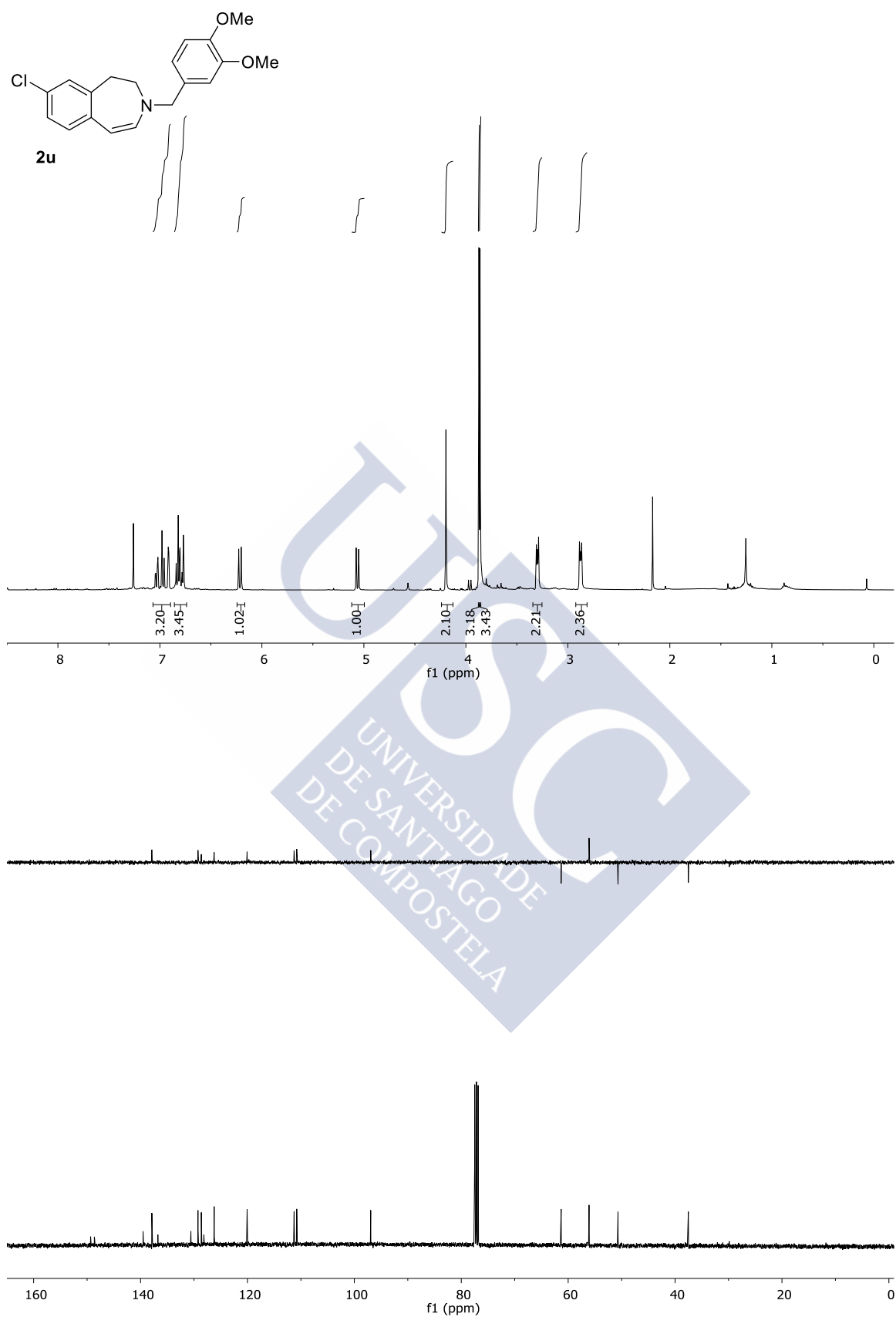


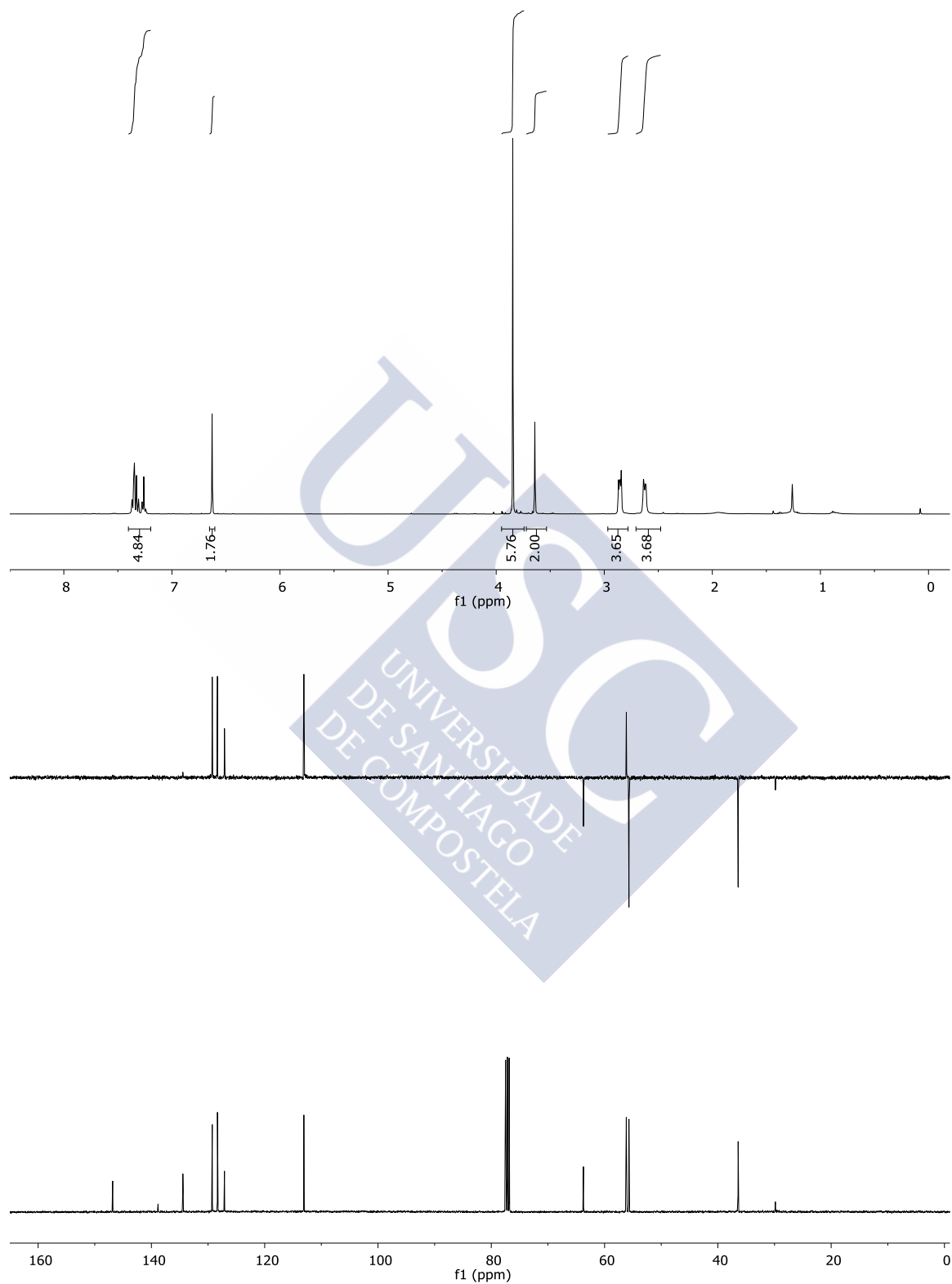
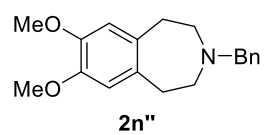
Espectros II: 3-Benzazepinas



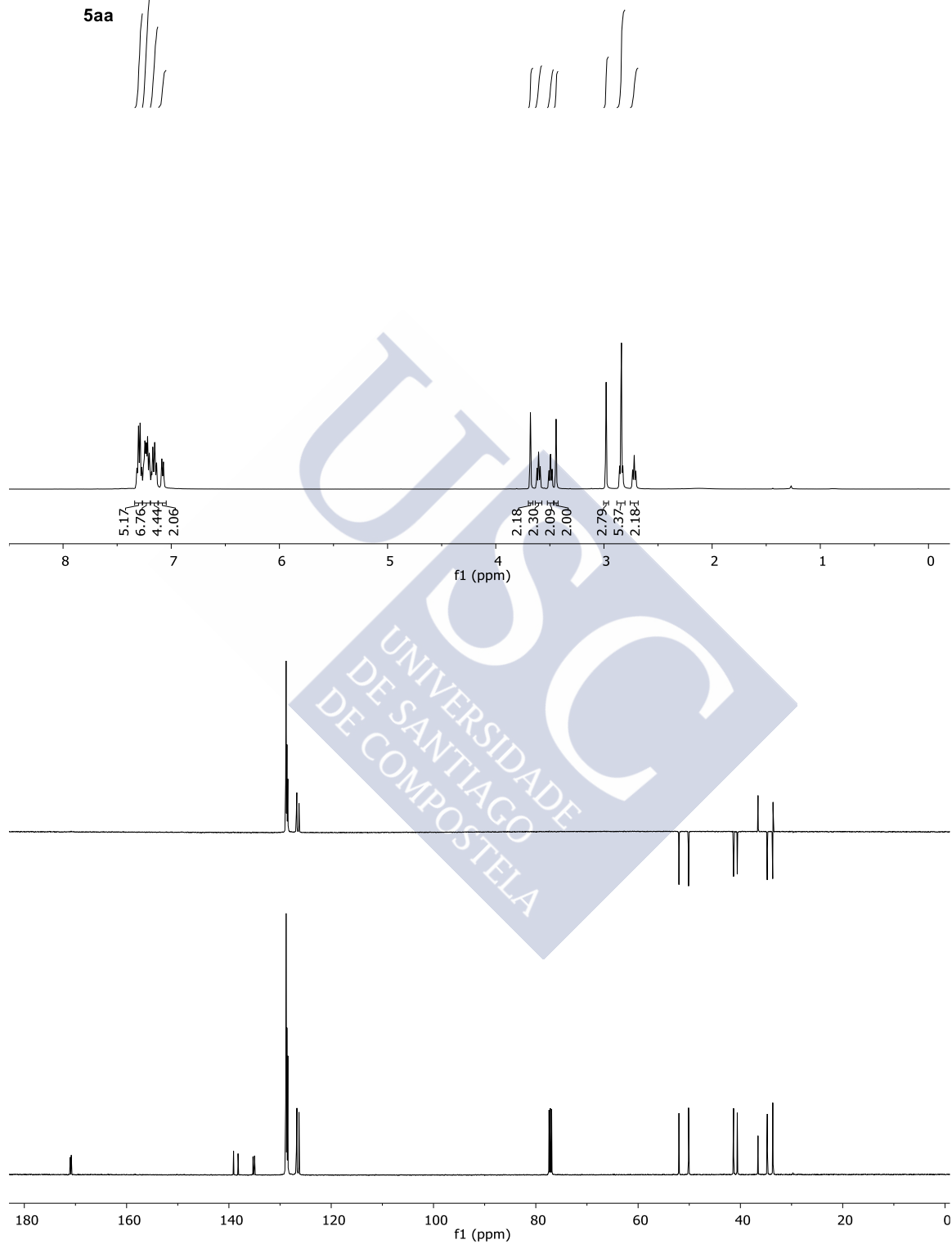
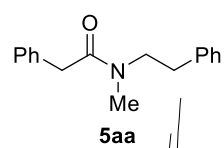
2t



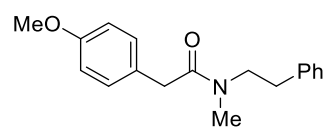




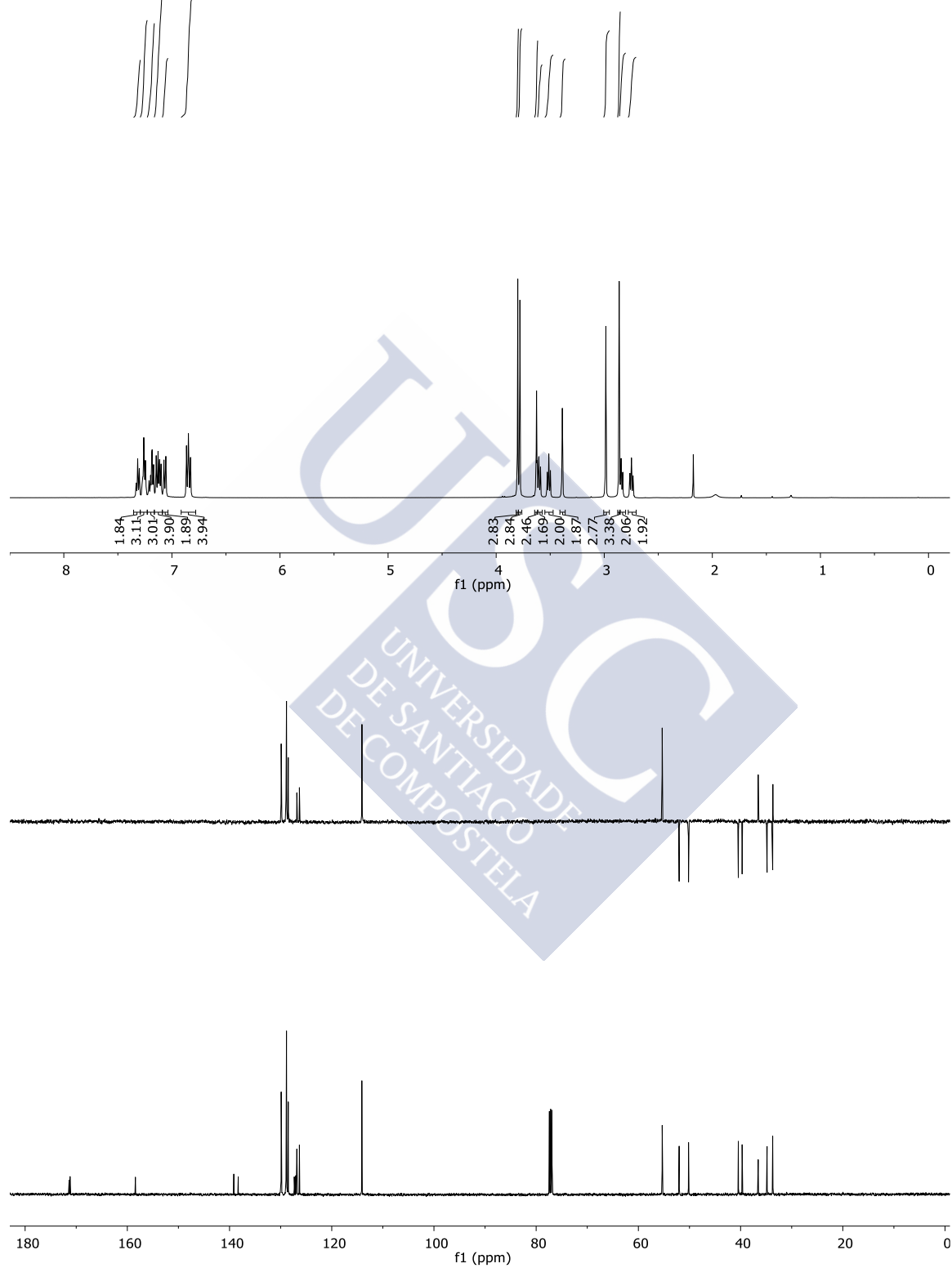
Síntesis de amidas terciarias

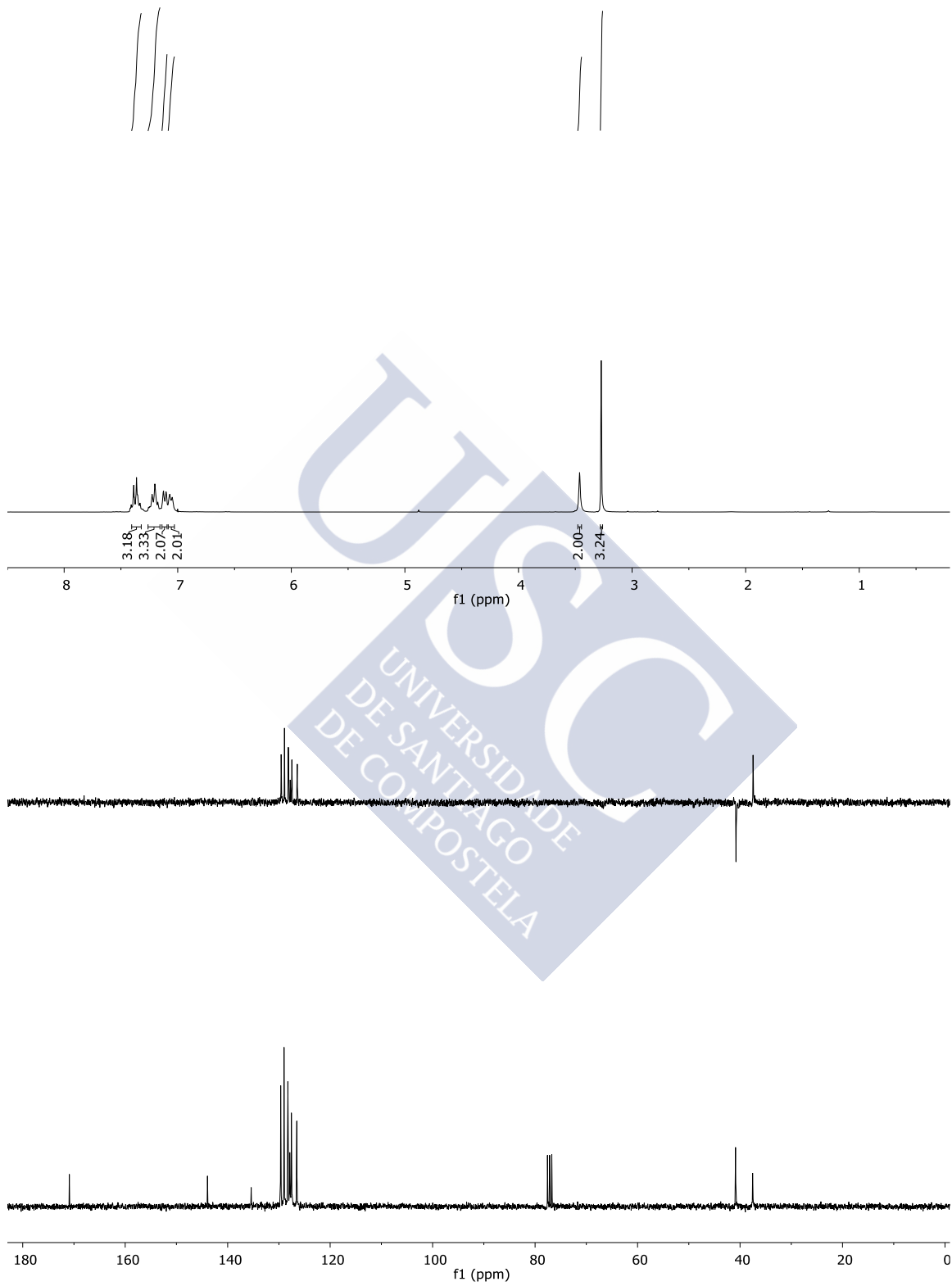
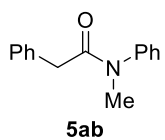


Espectros II: amidas terciarias

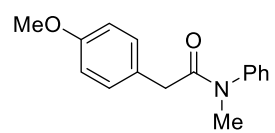


5ba

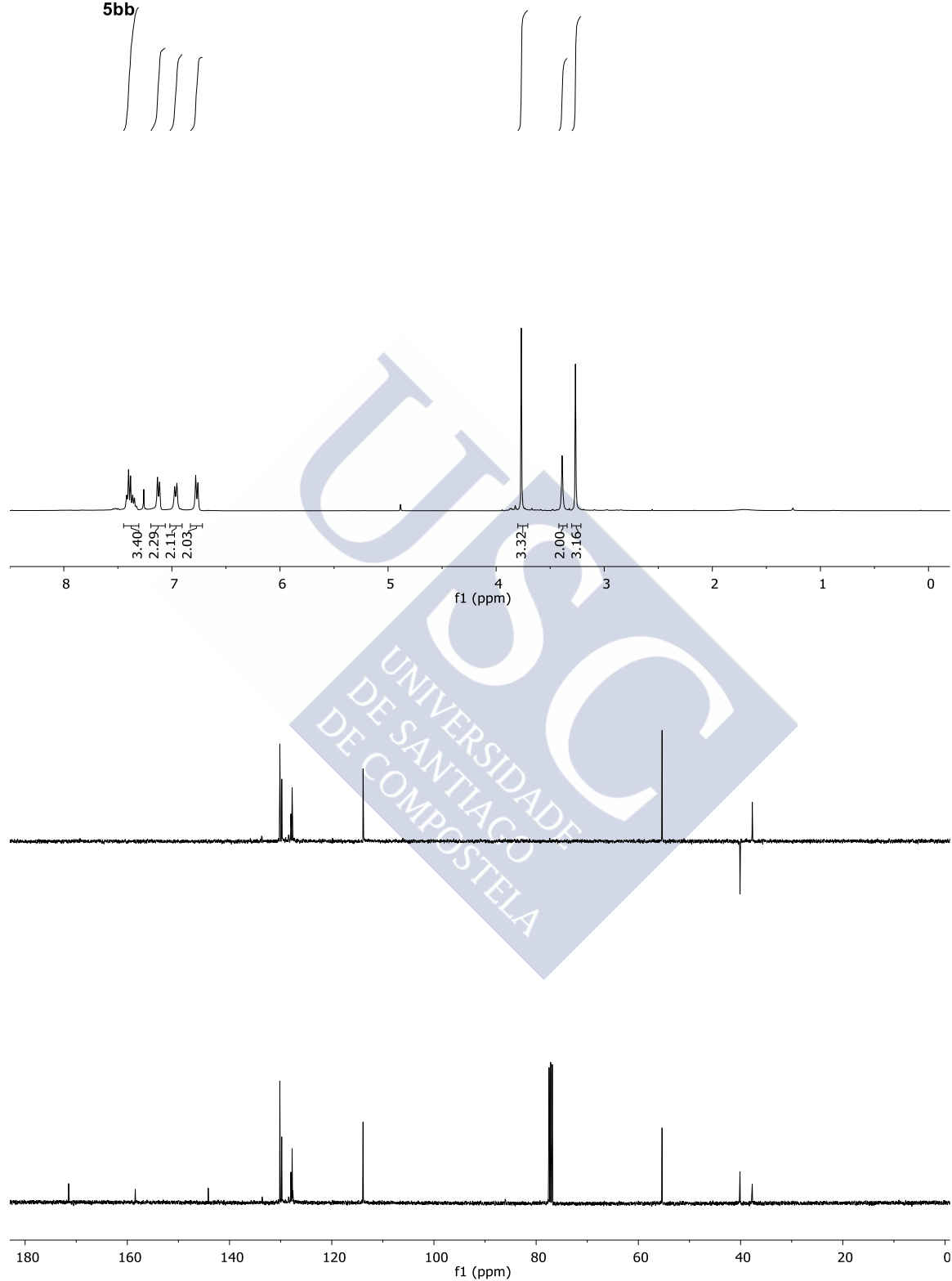


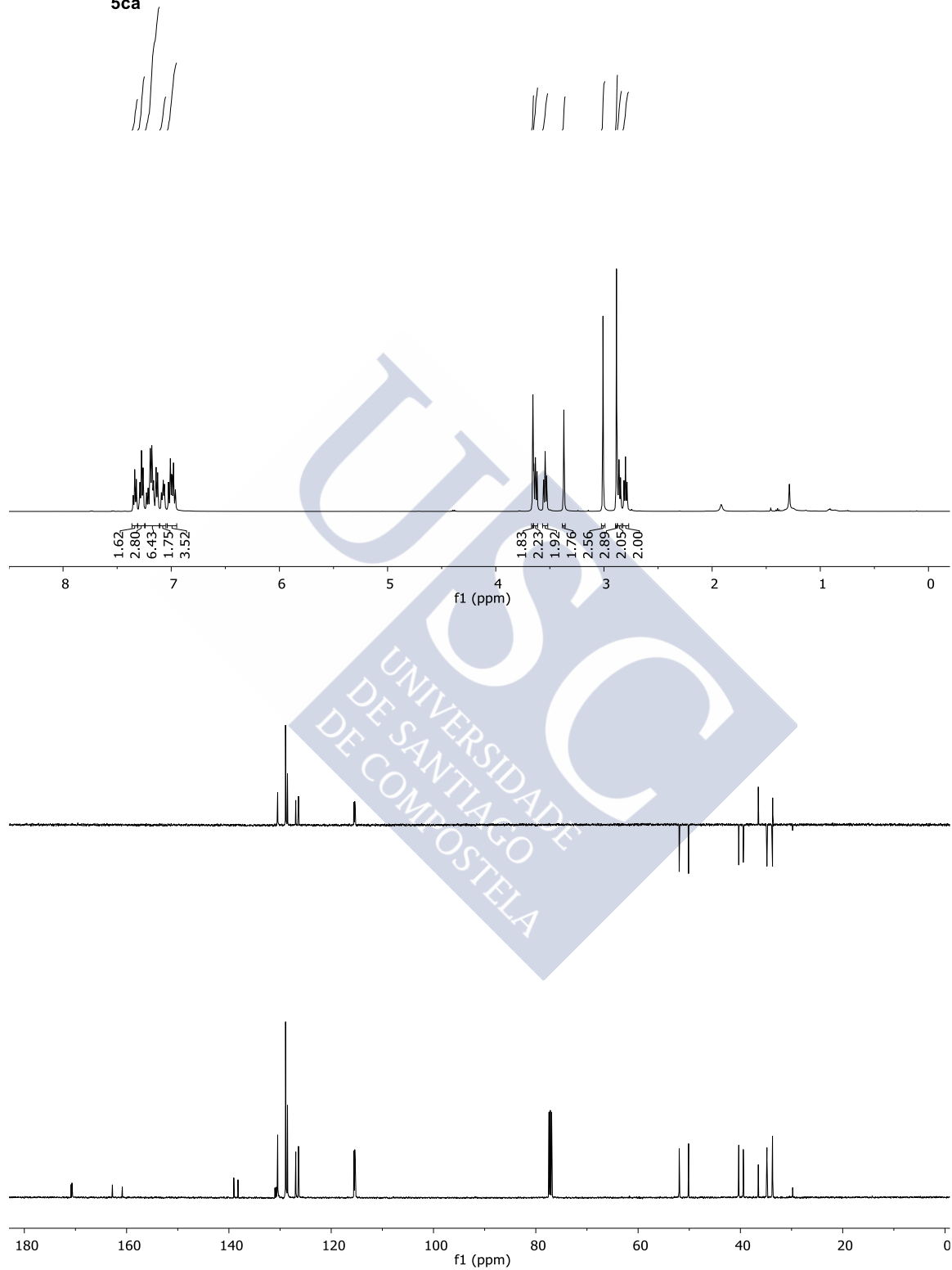
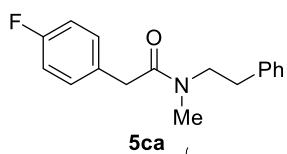


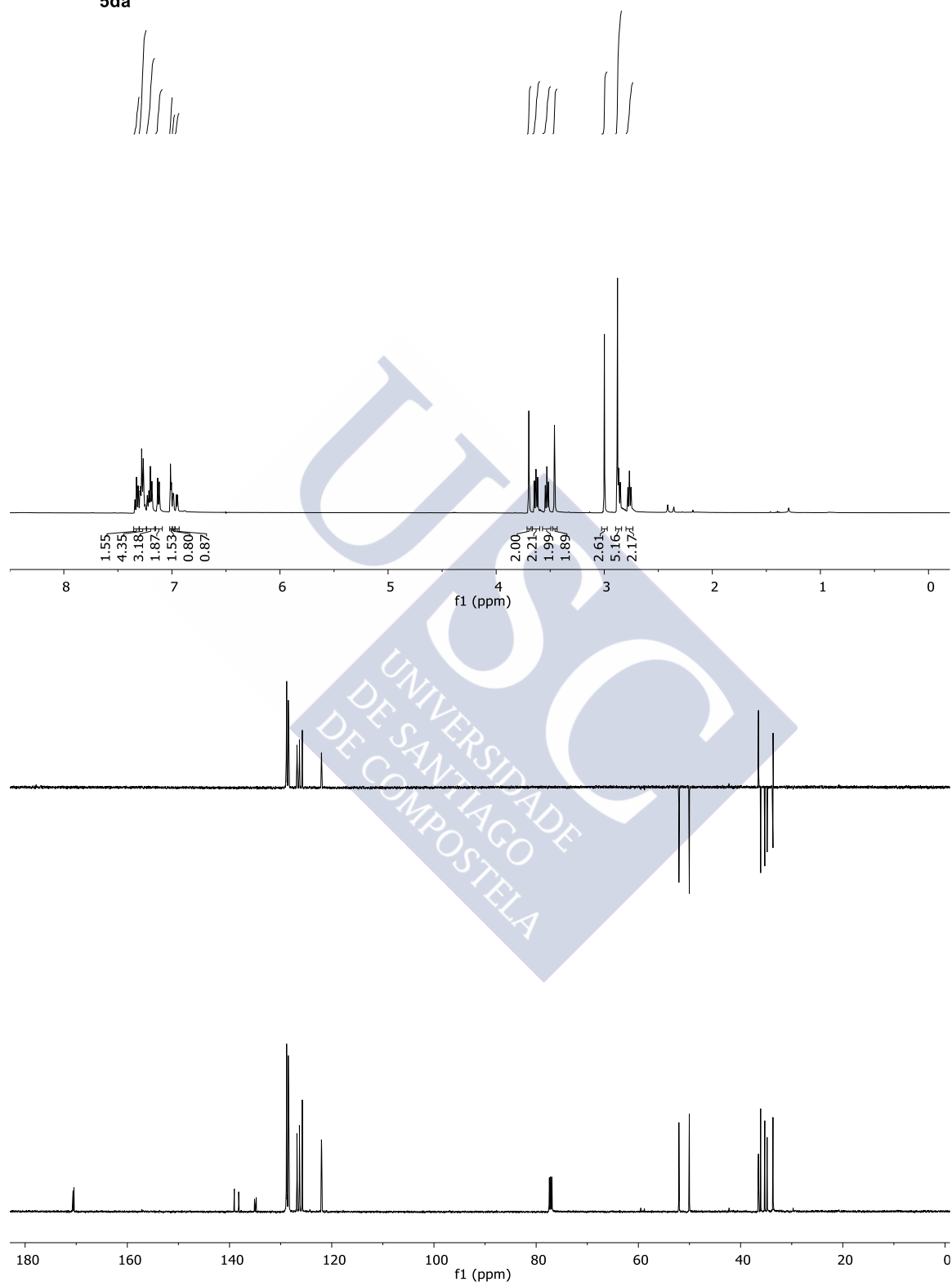
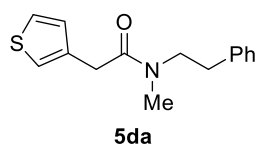
Espectros II: amidas terciarias

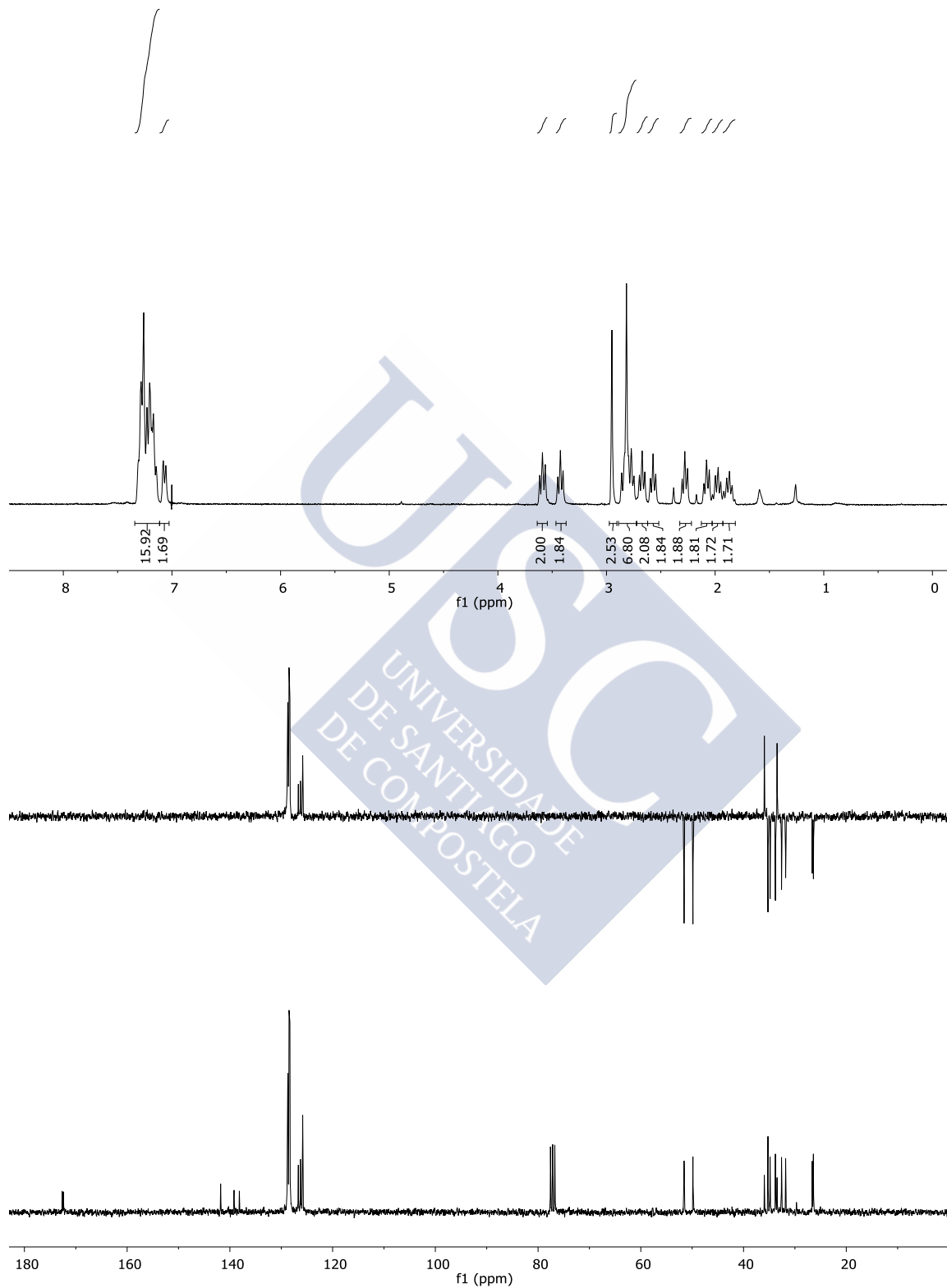
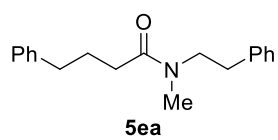


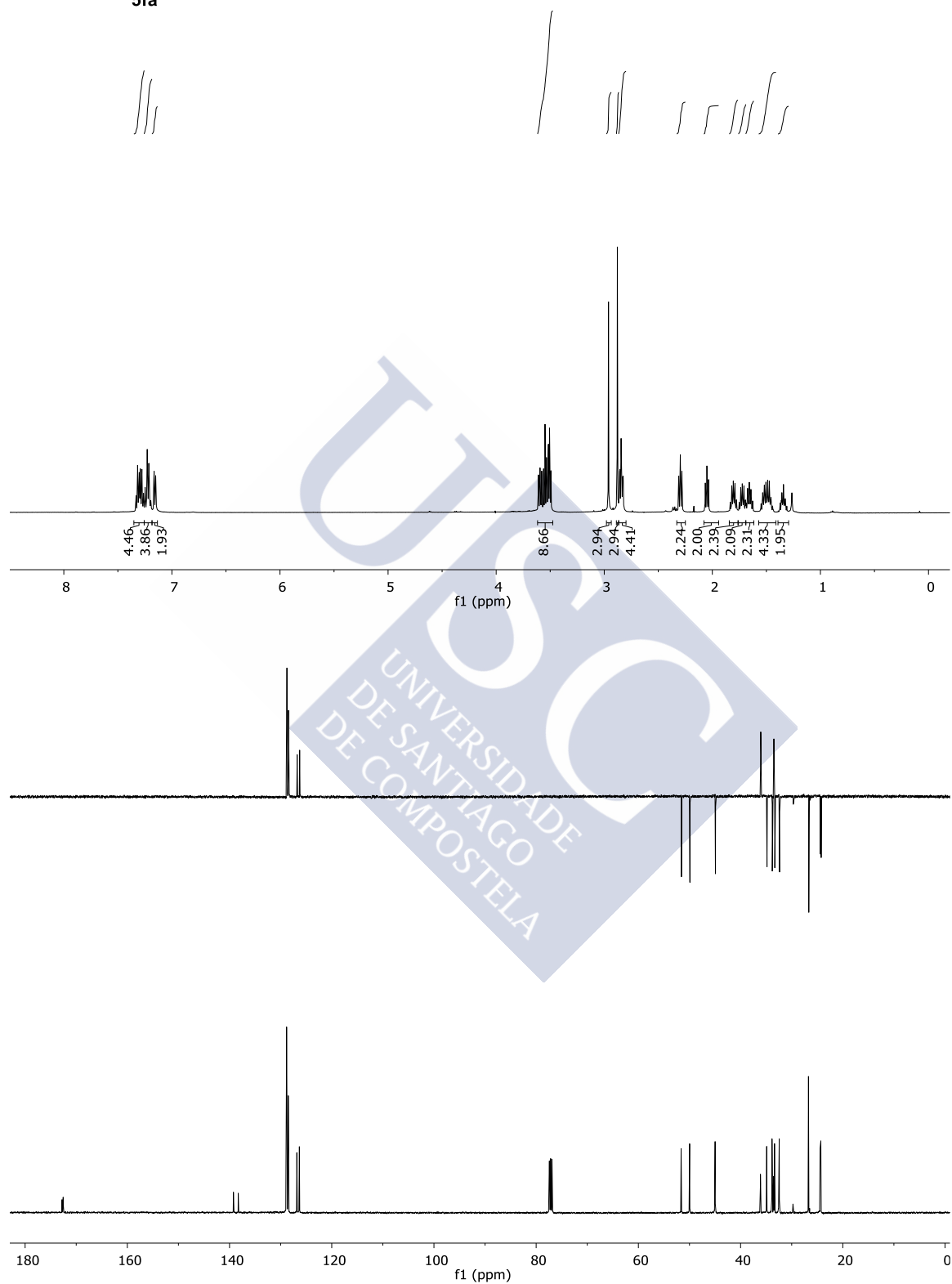
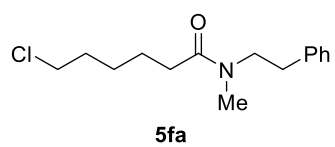
5bb

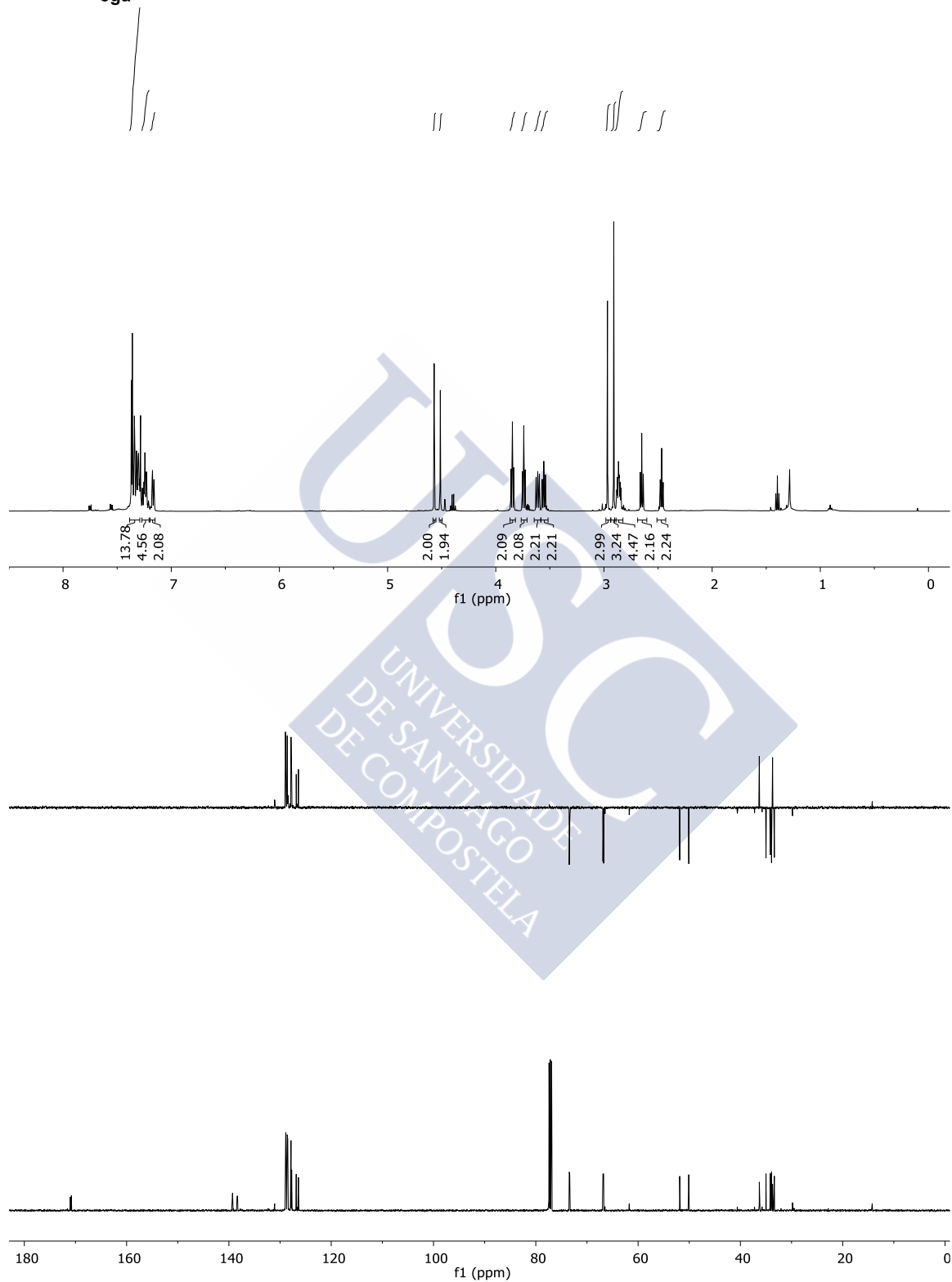
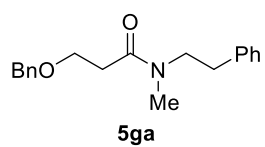




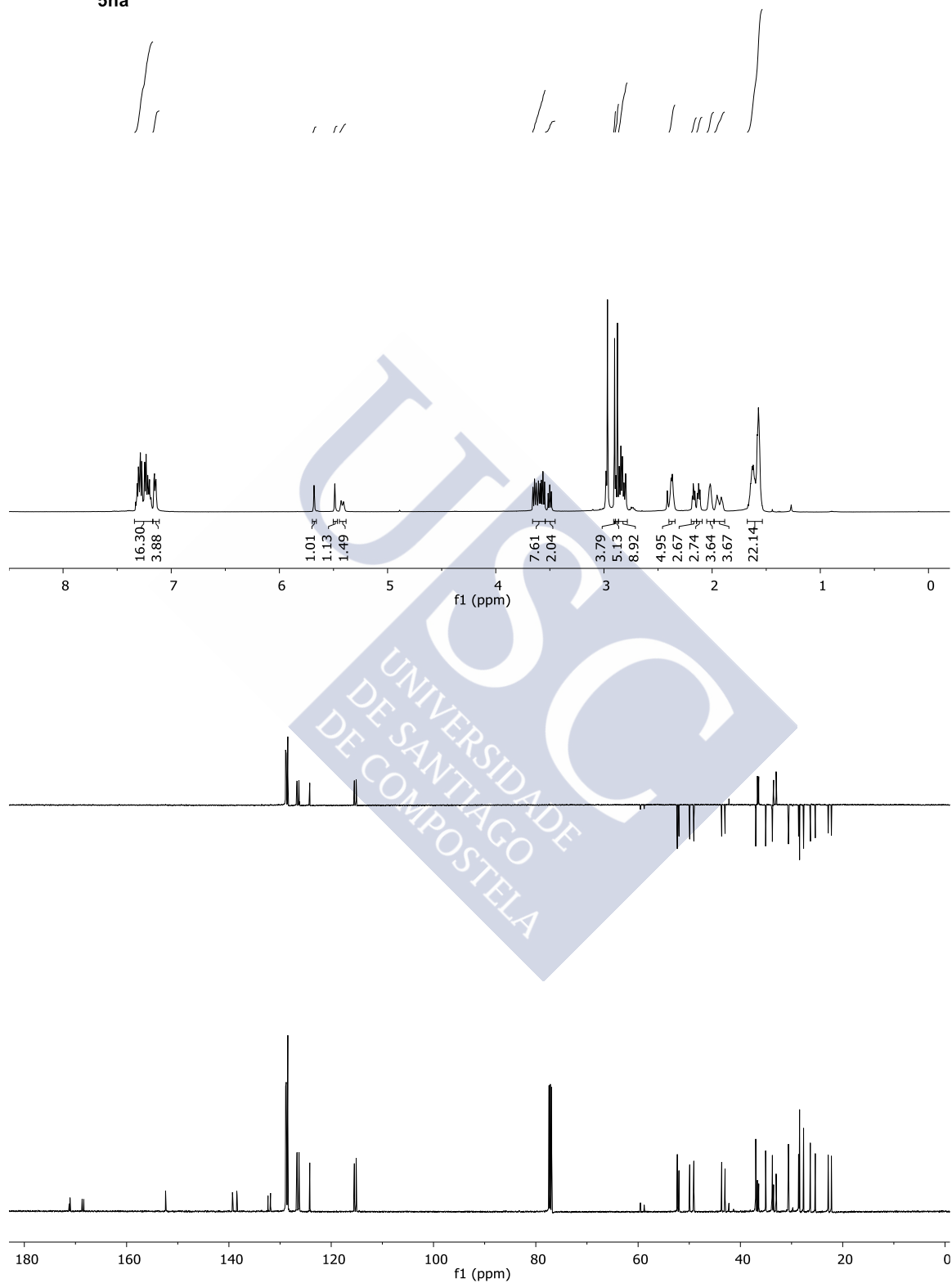
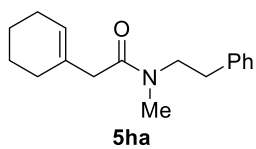


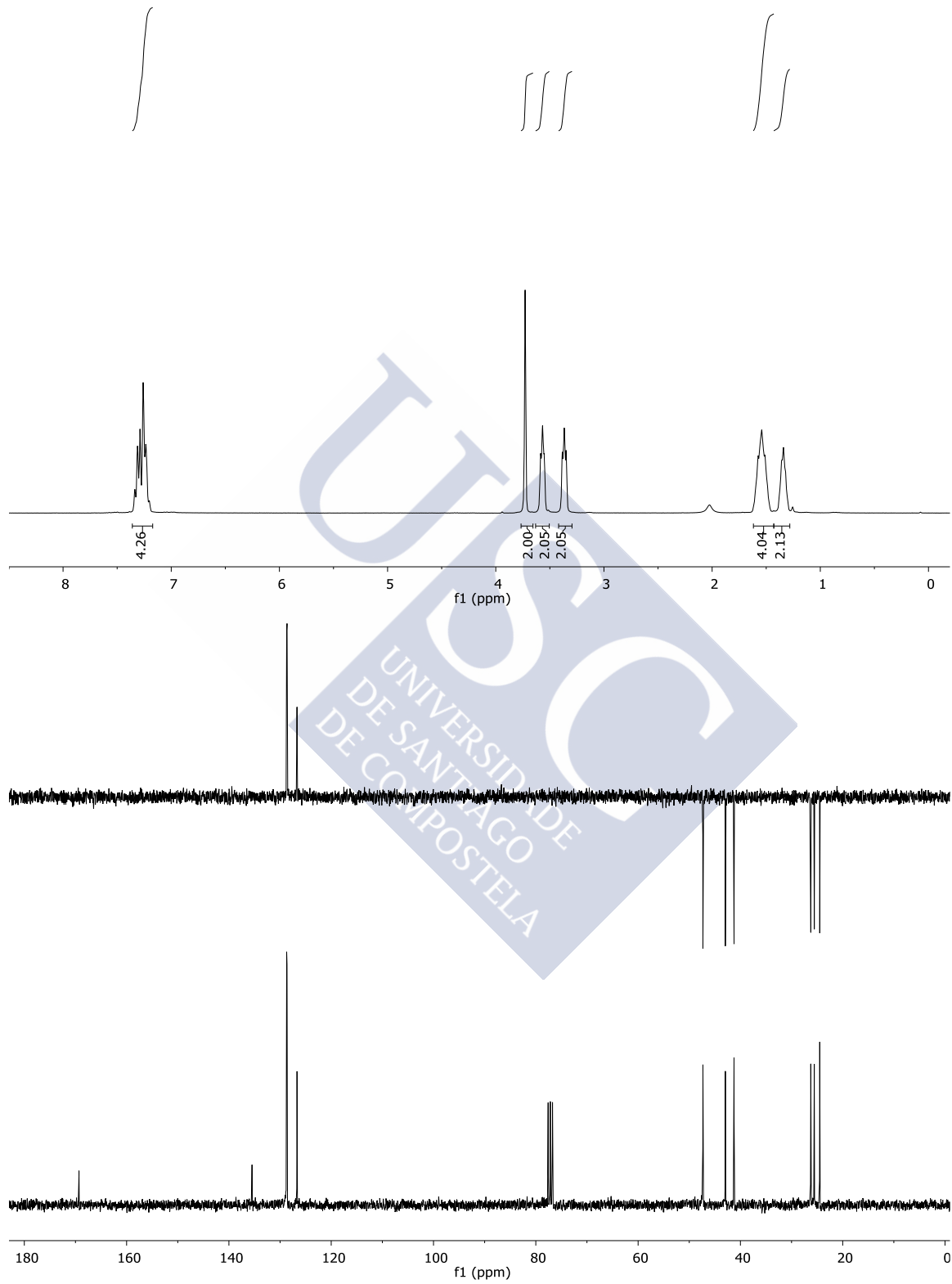
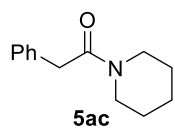


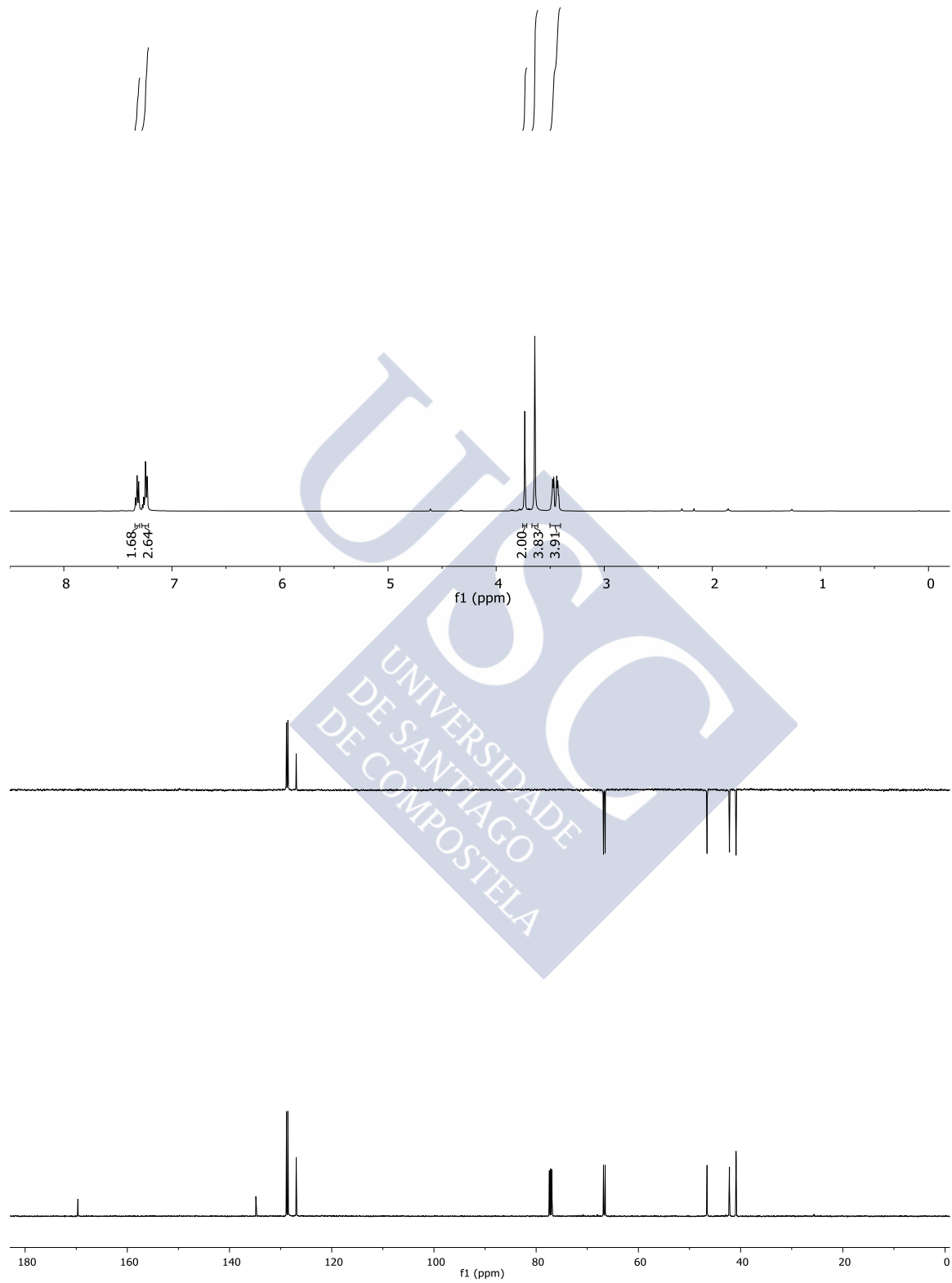
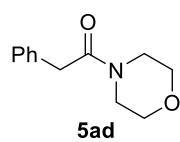


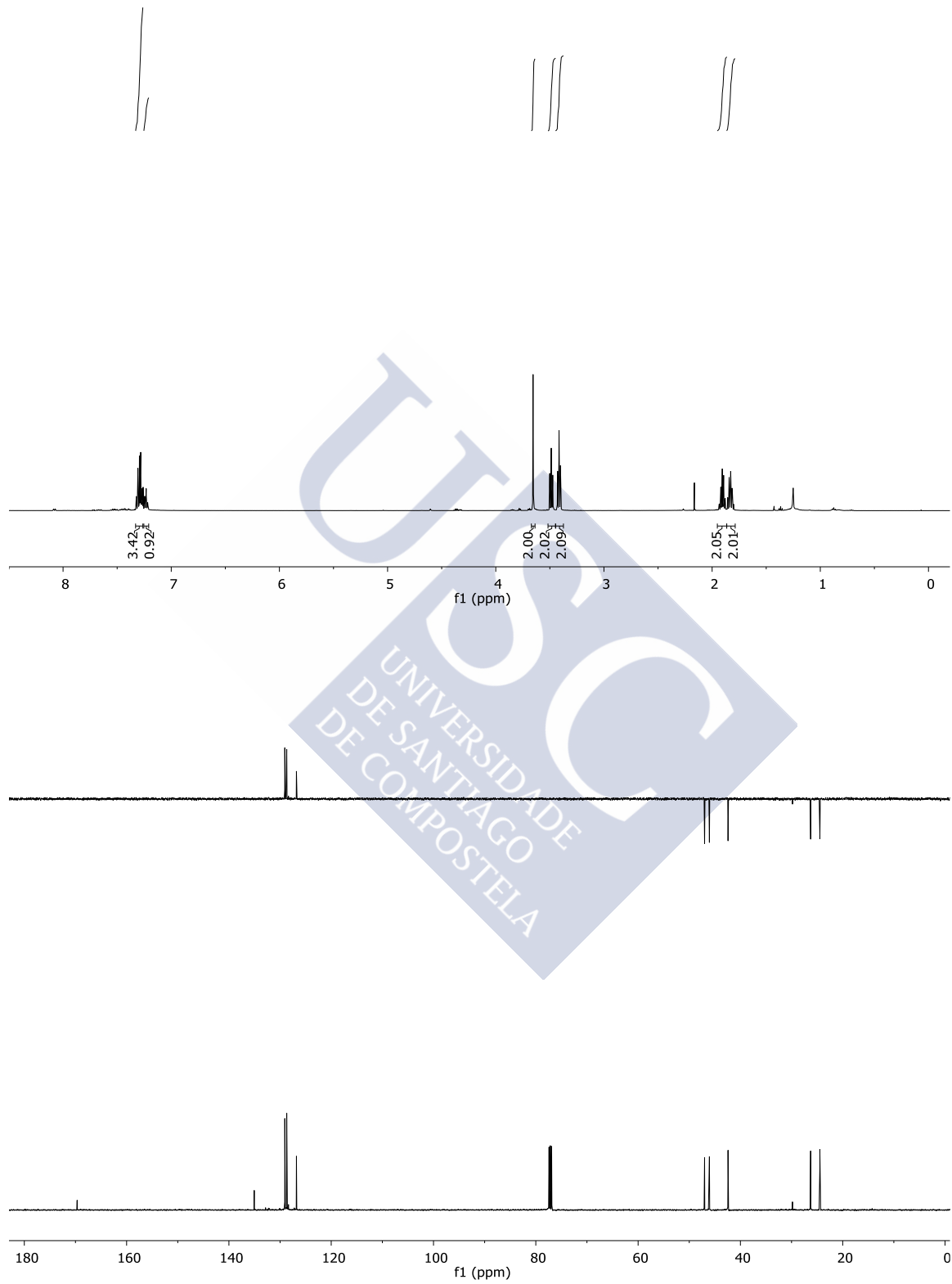
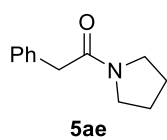


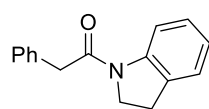
Espectros II: amidas terciarias



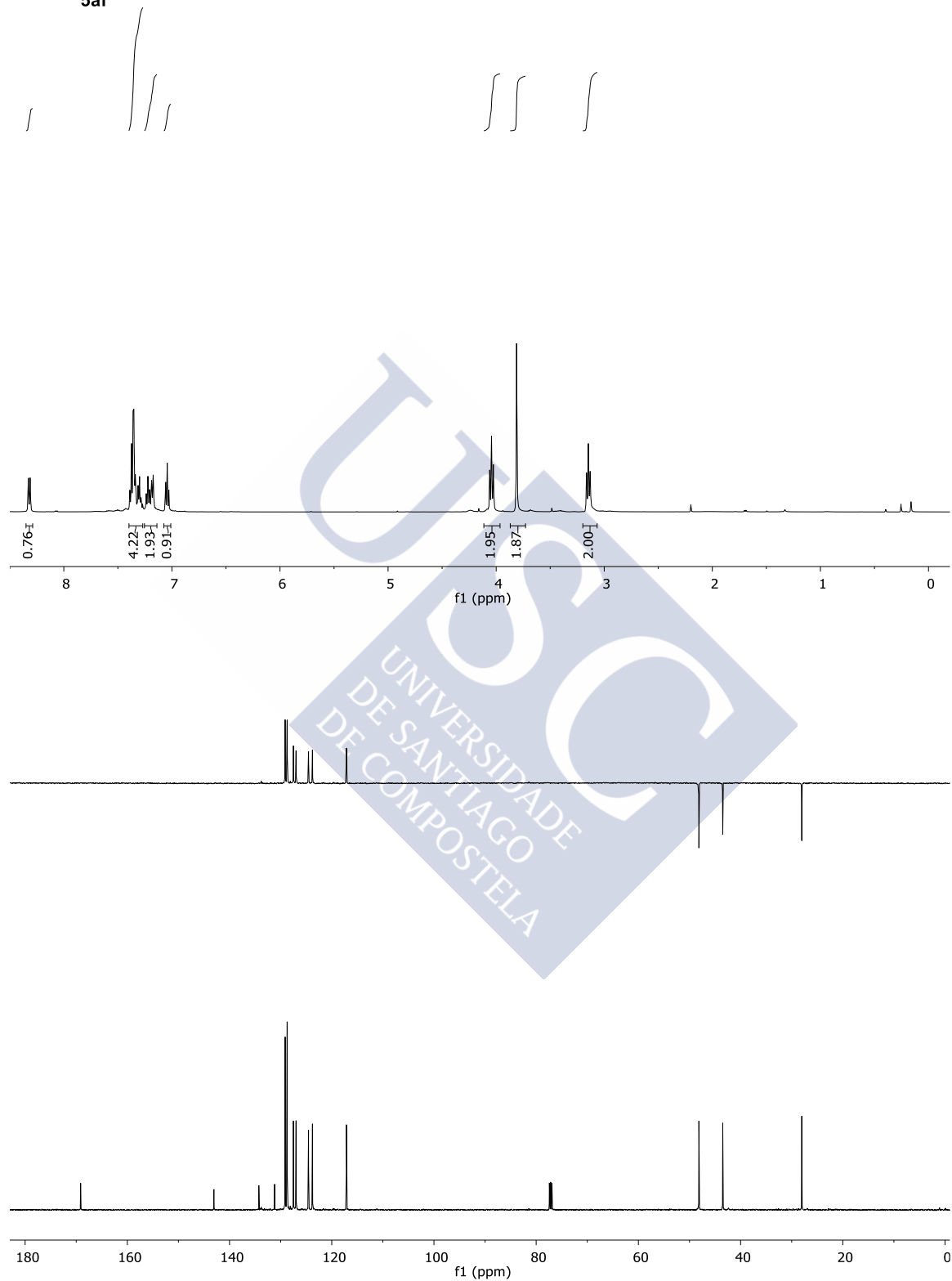


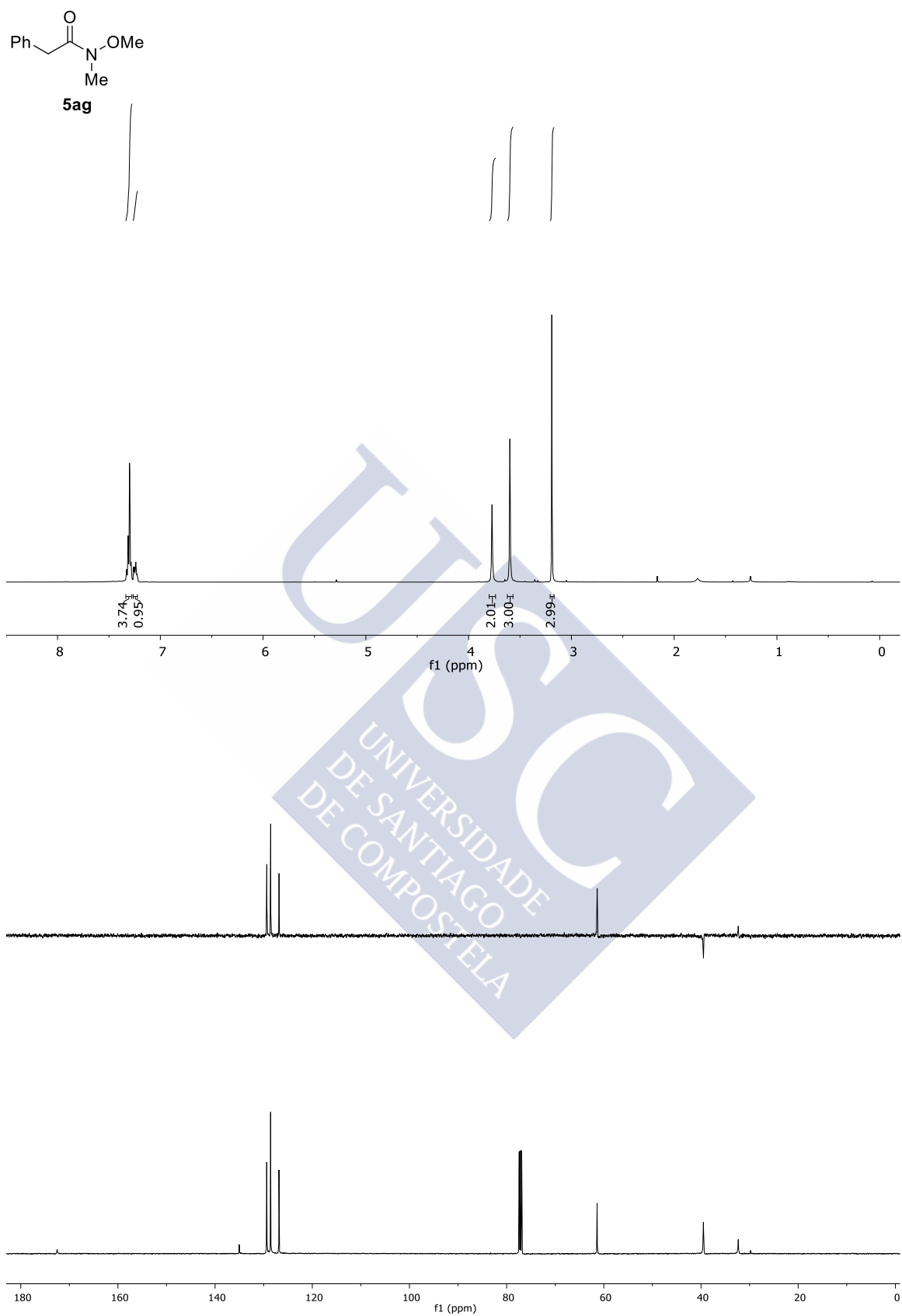




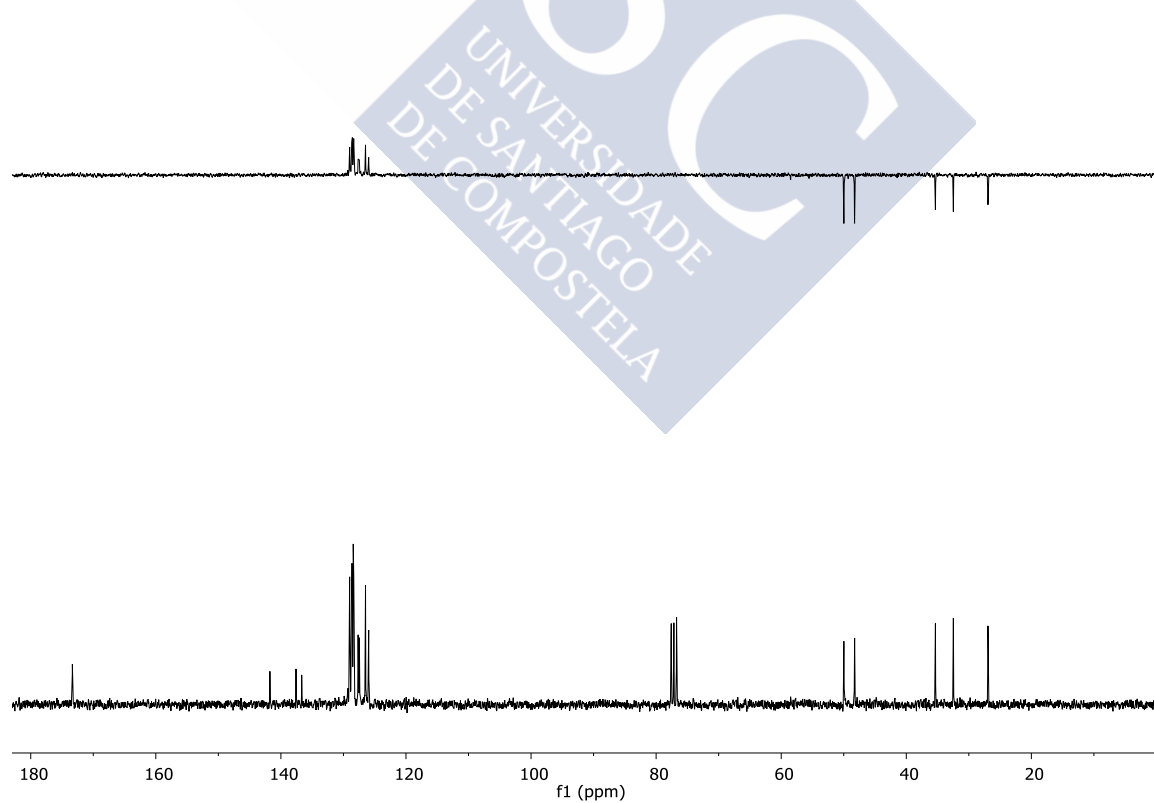
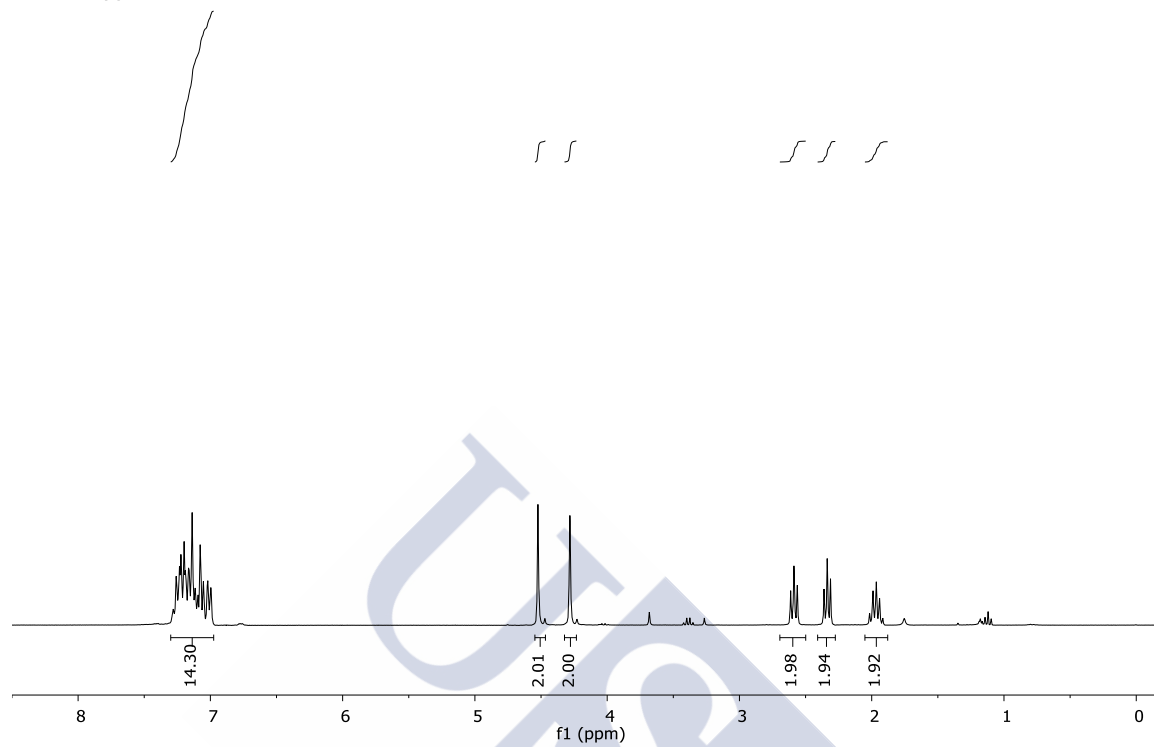
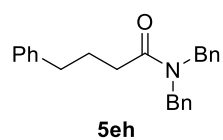


5af

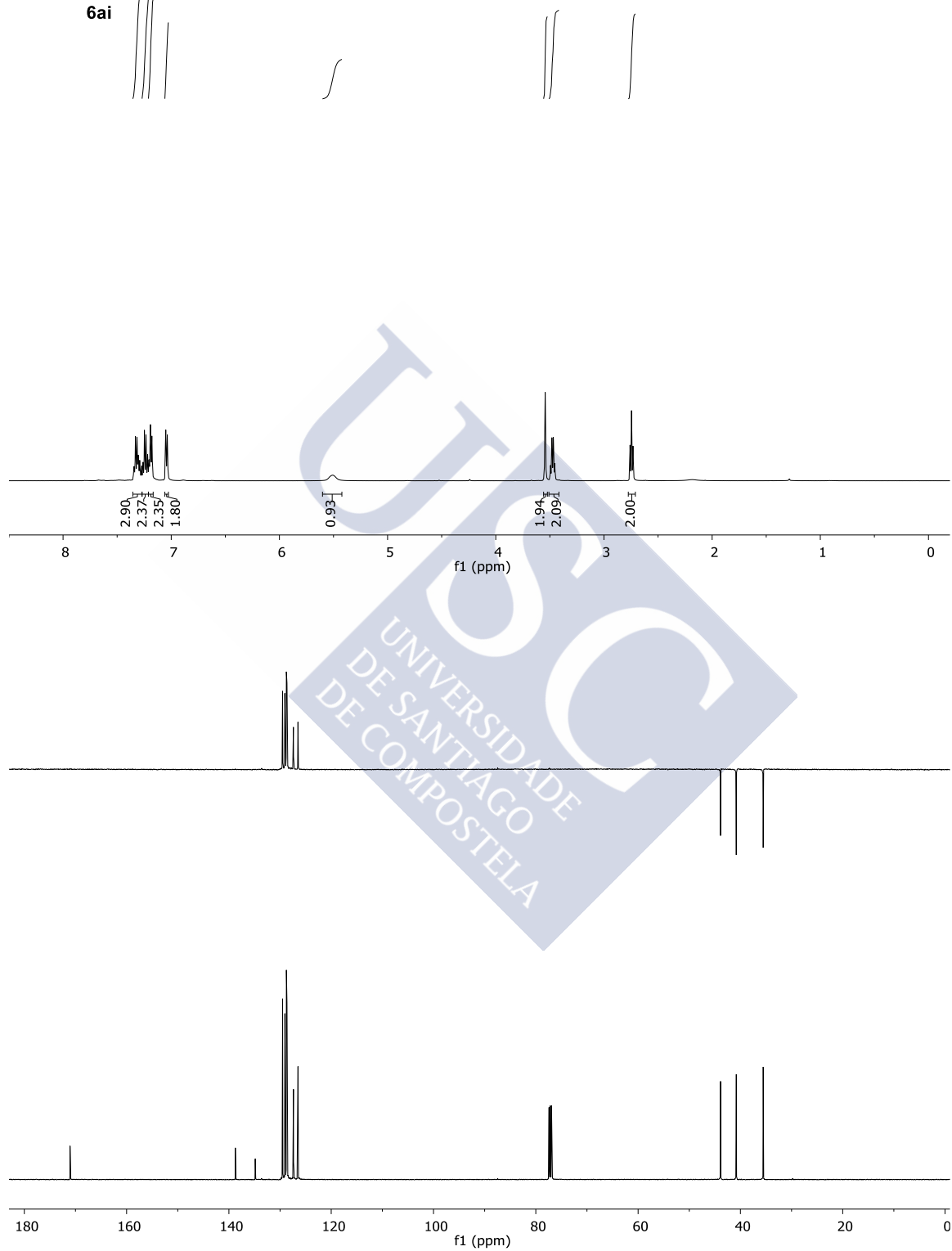
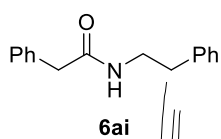


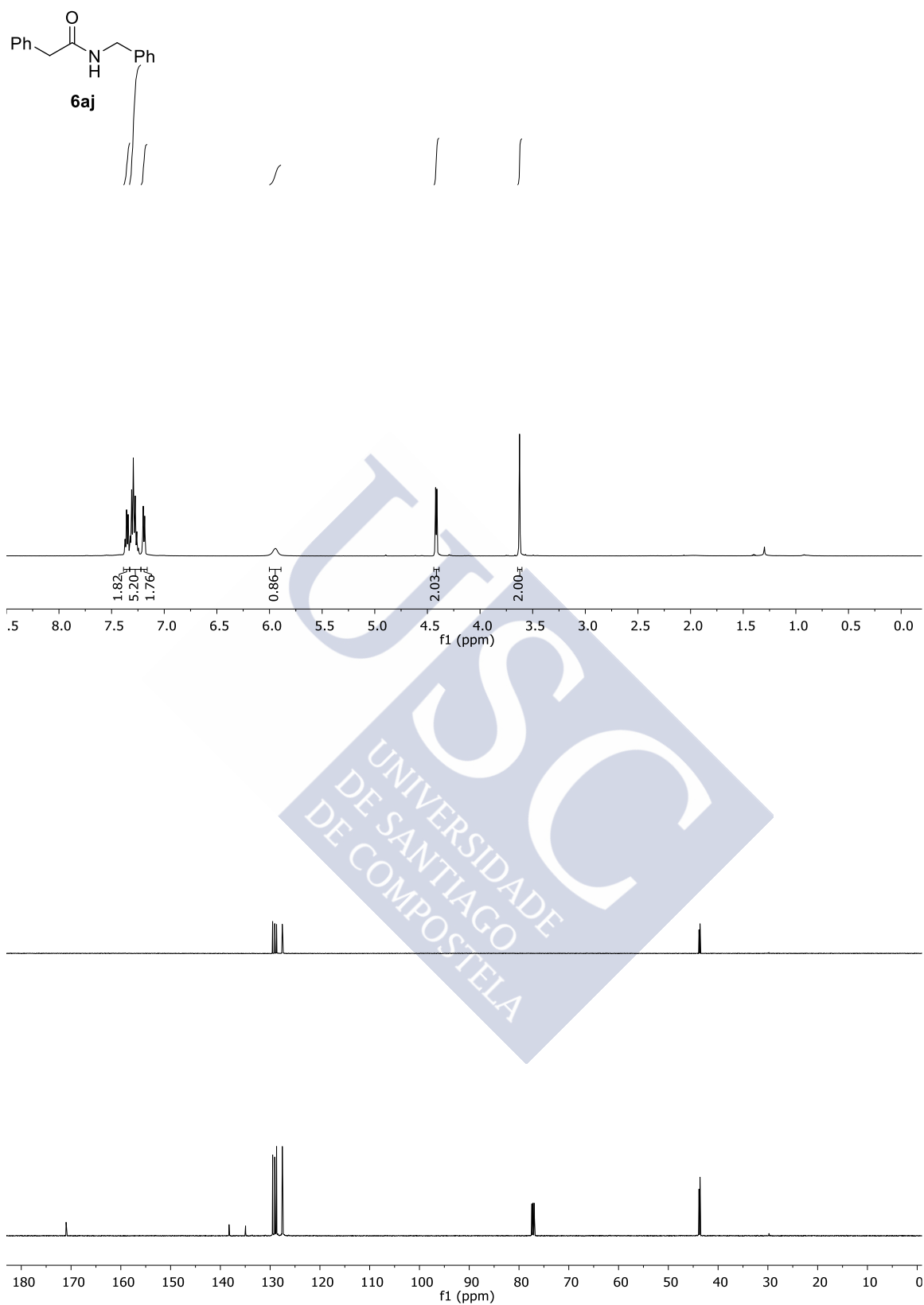


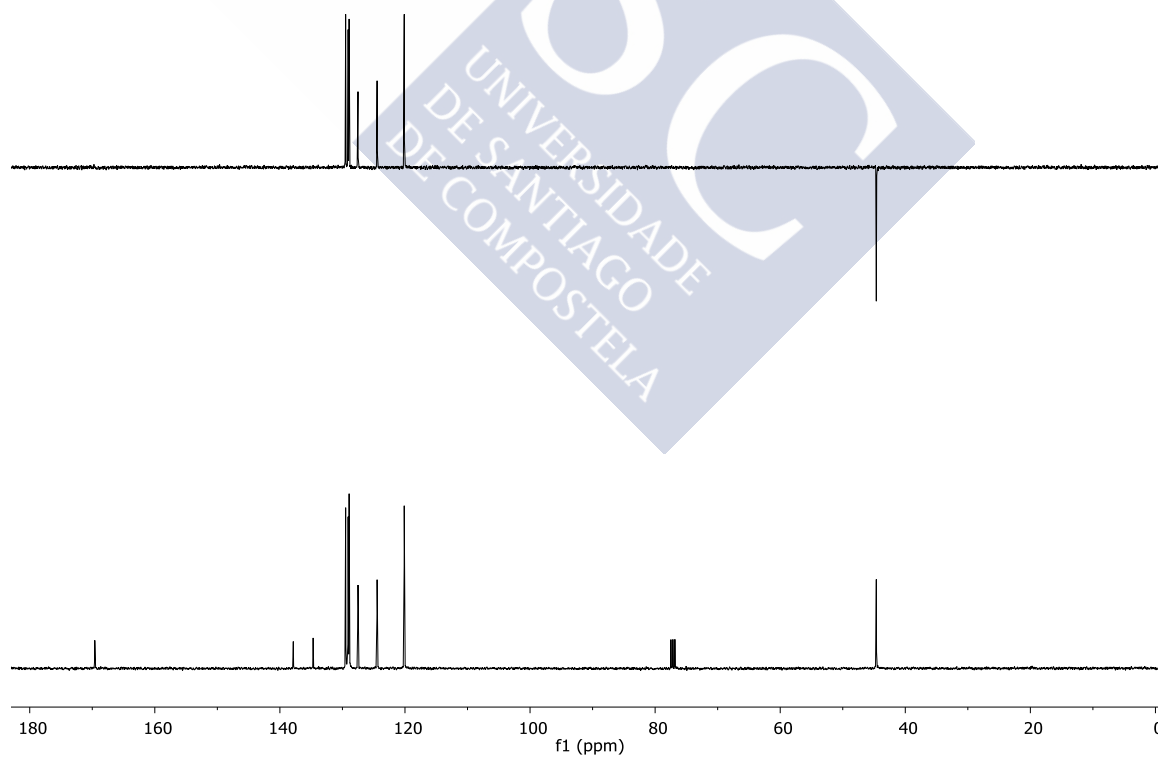
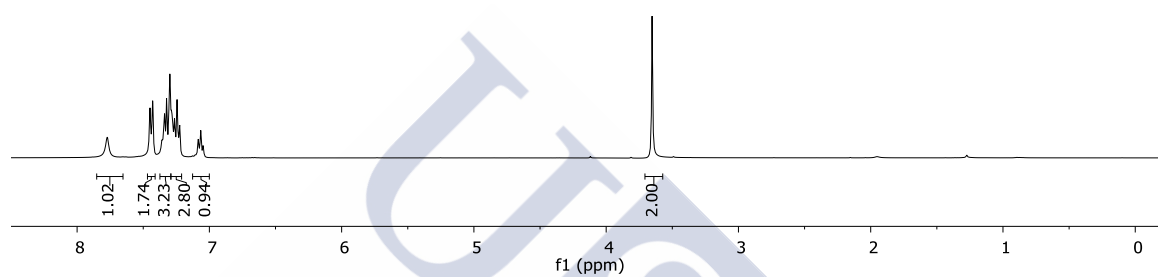
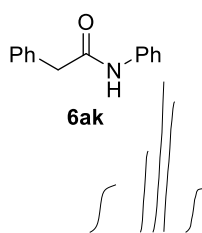
Espectros II: amidas terciarias



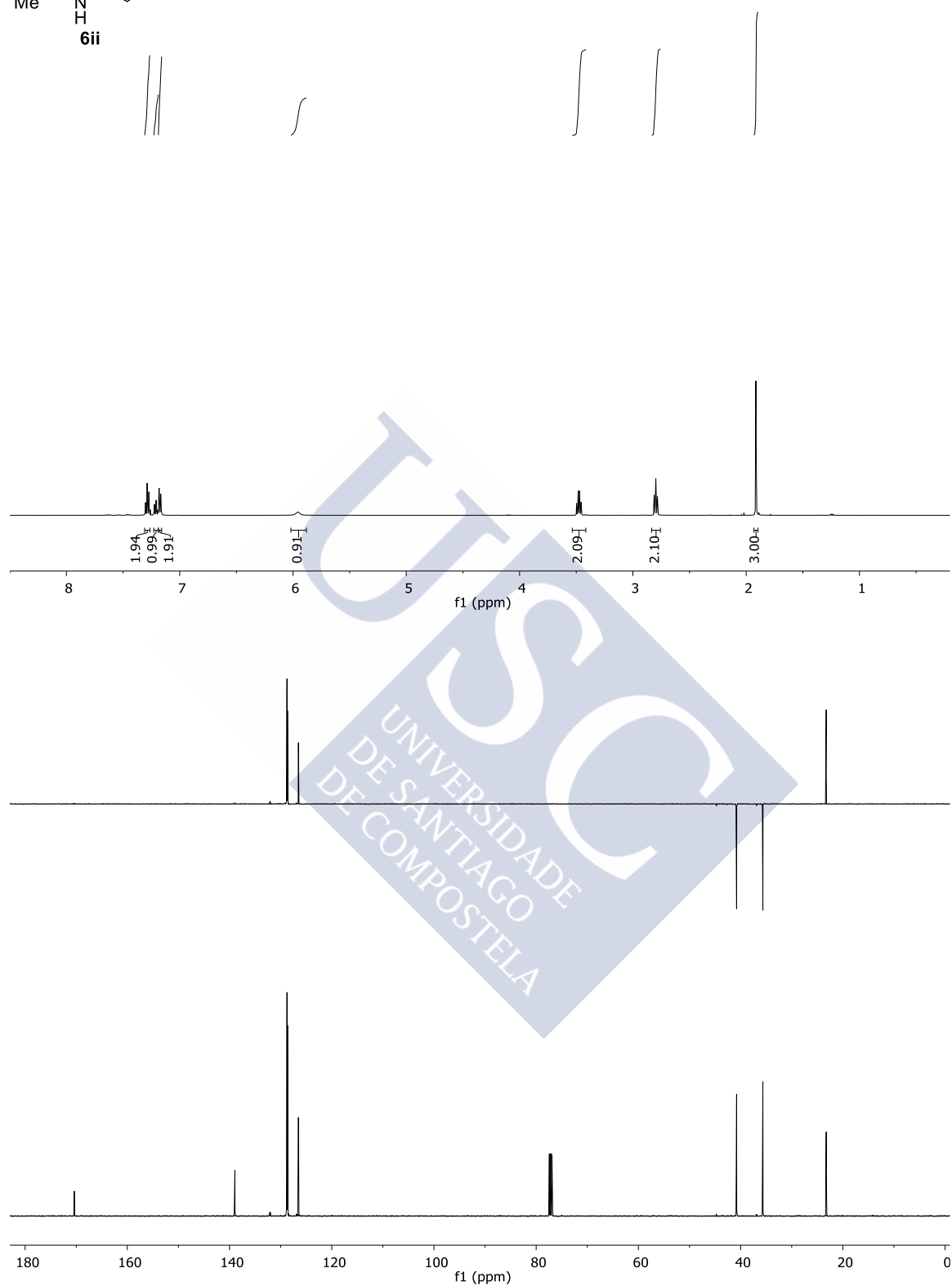
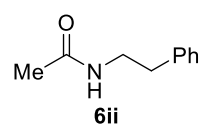
Síntesis de amidas secundarias

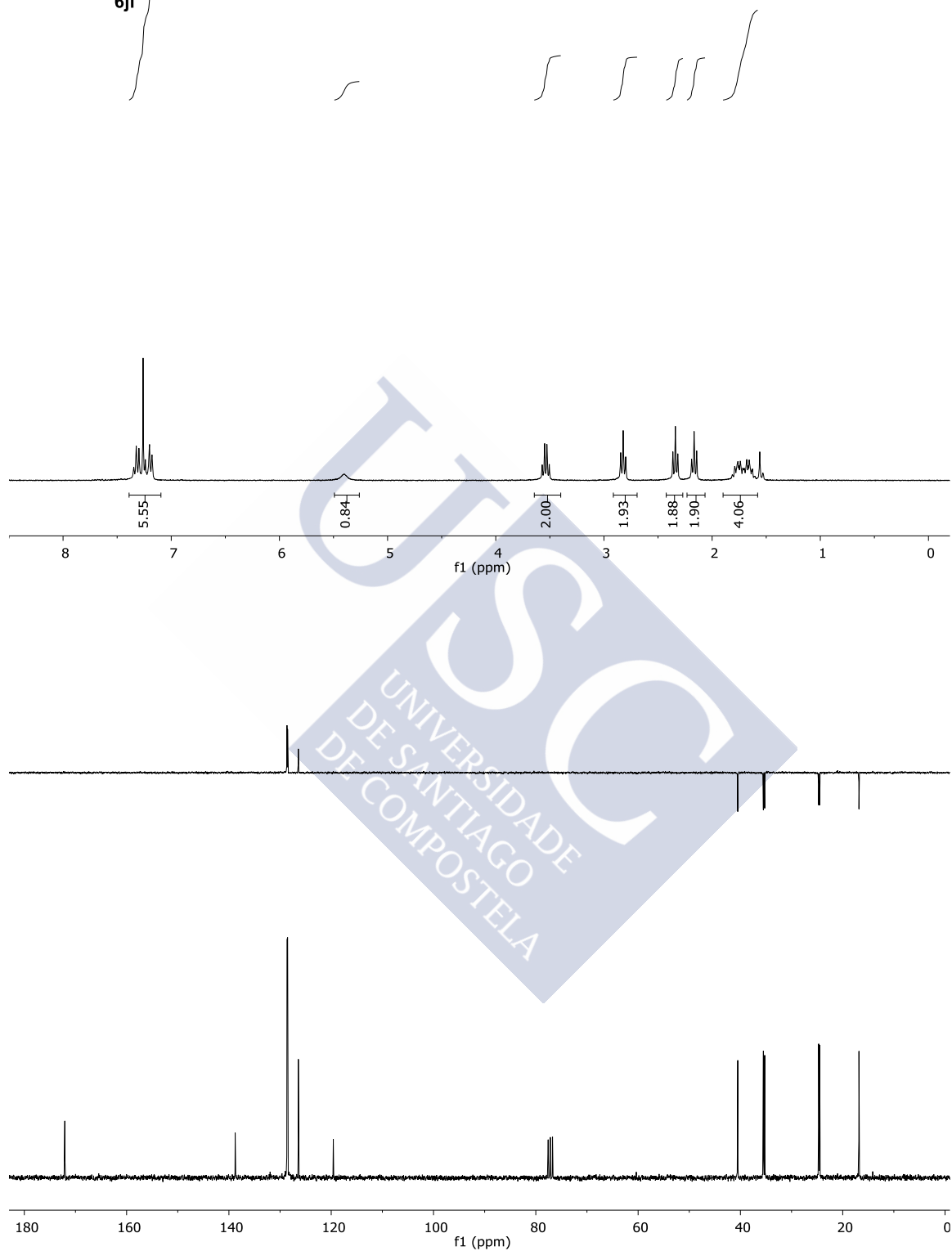
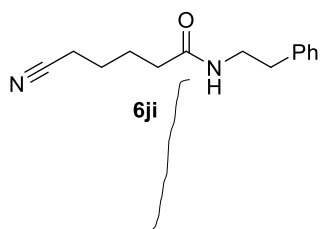


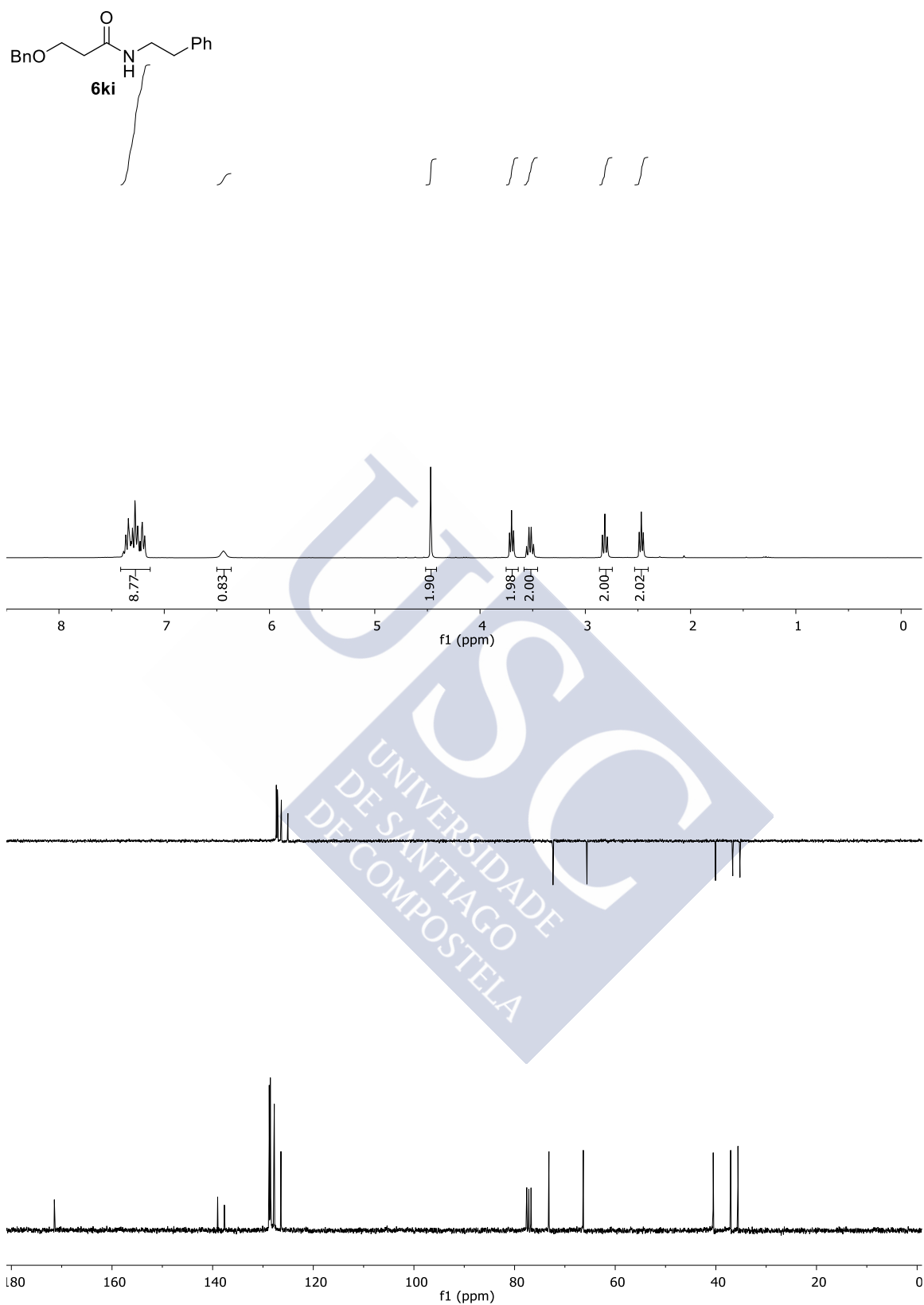


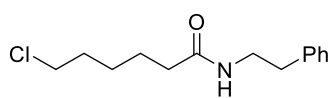


Espectros II: amidas secundarias

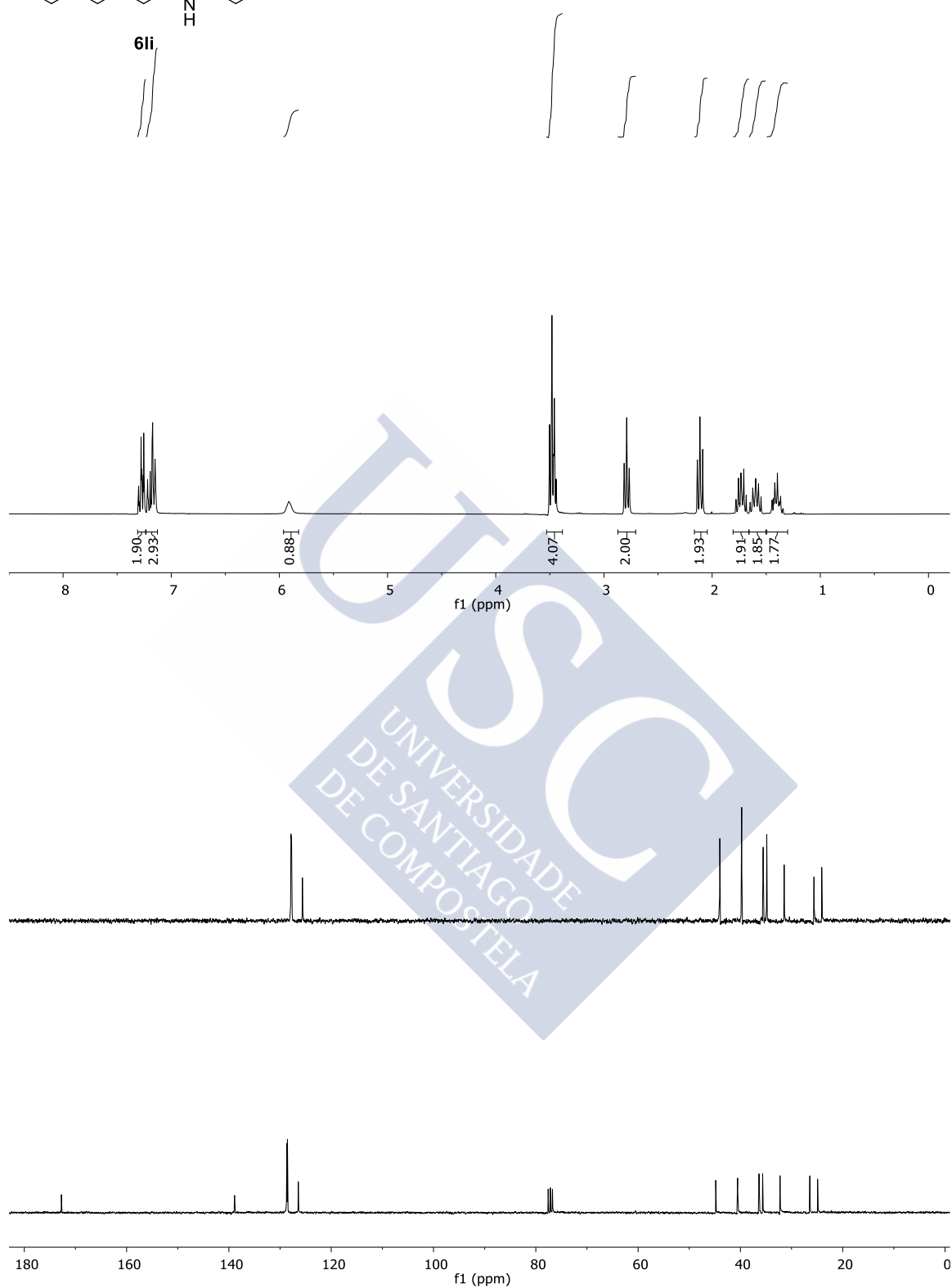




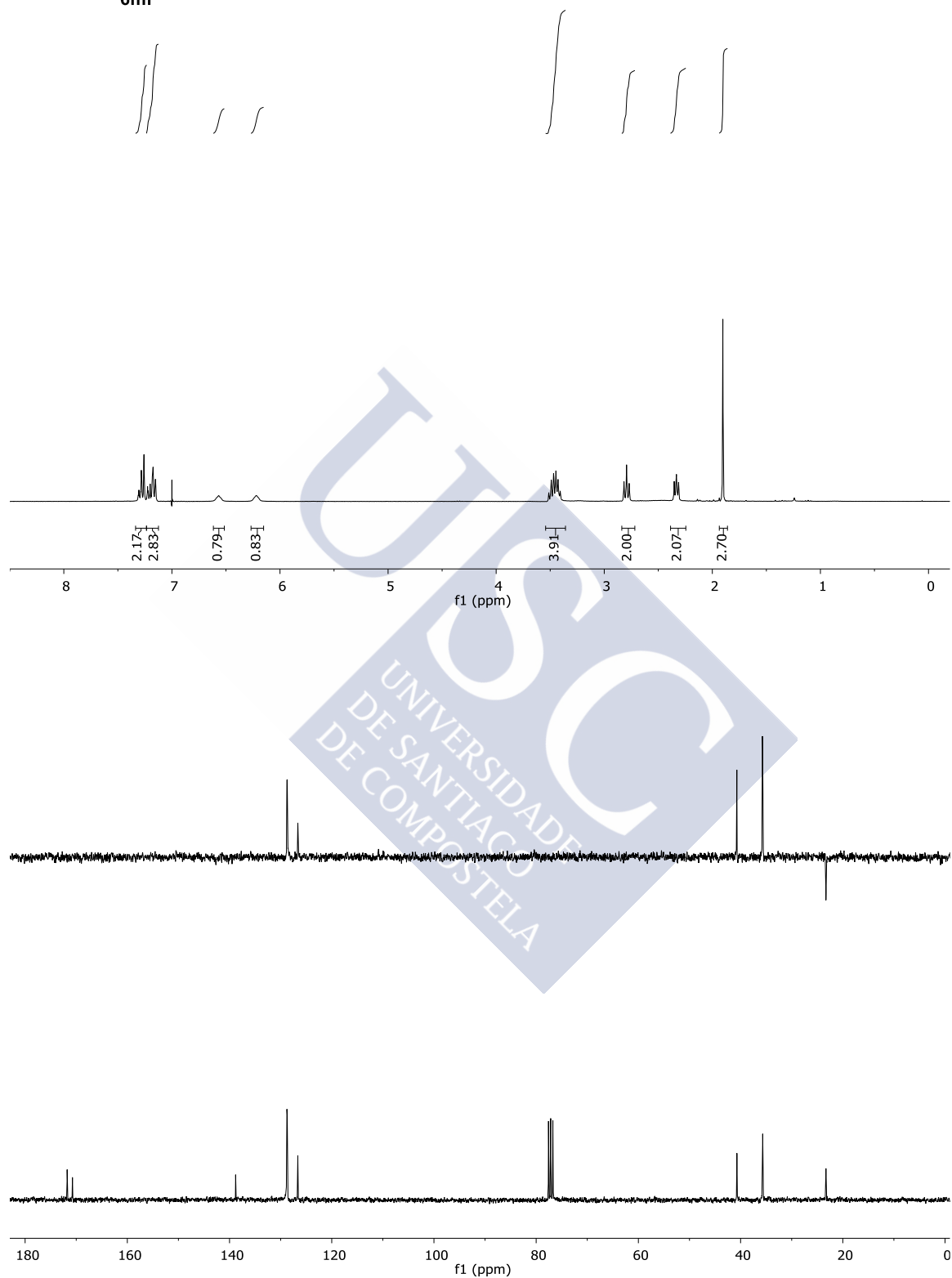
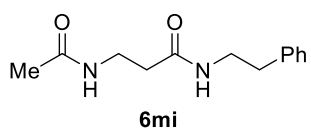


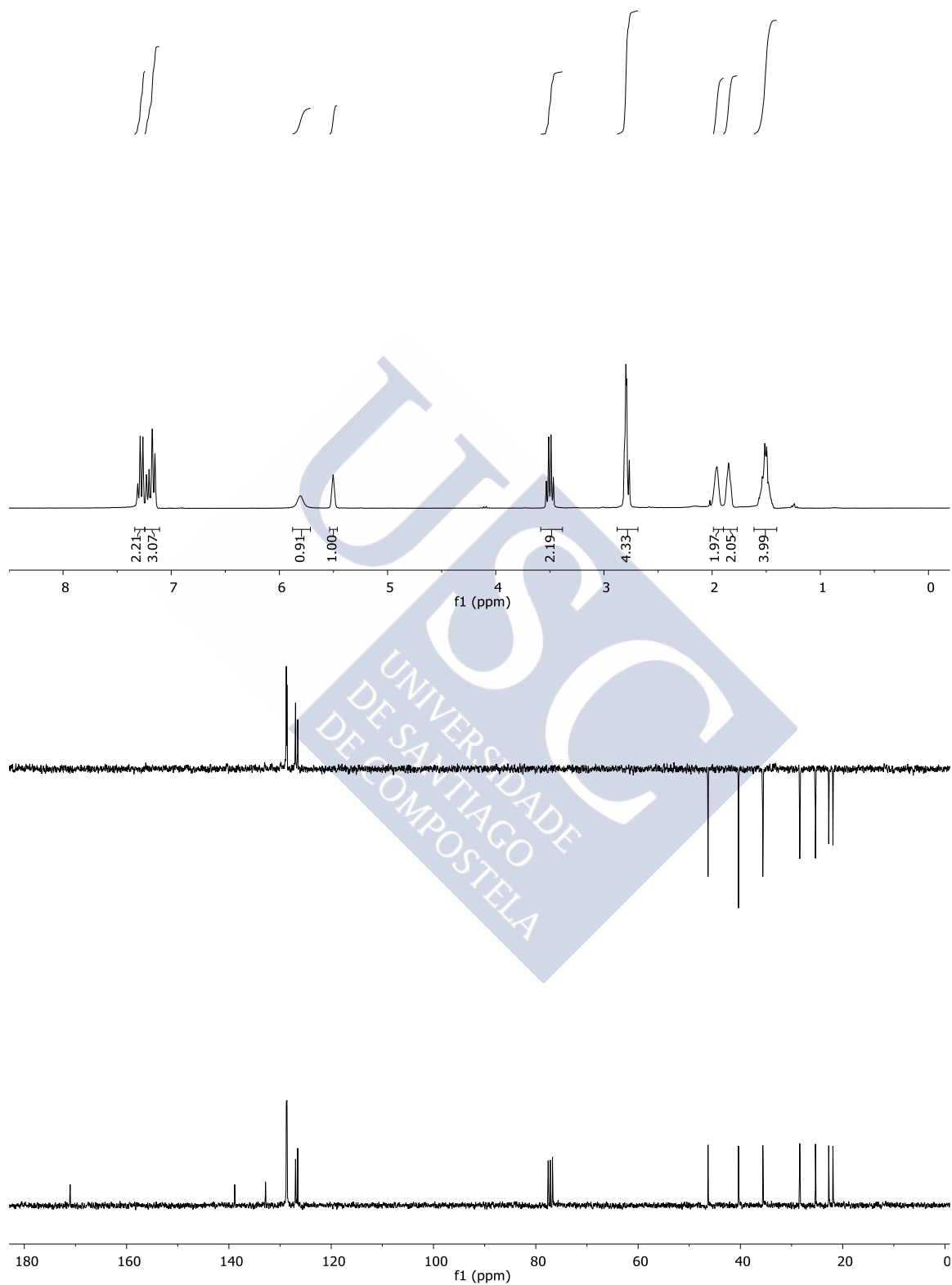
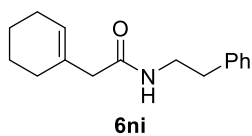


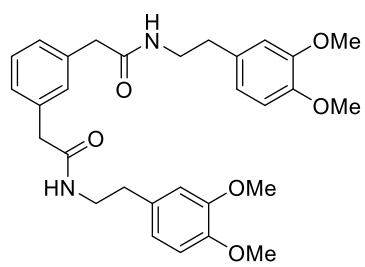
6li



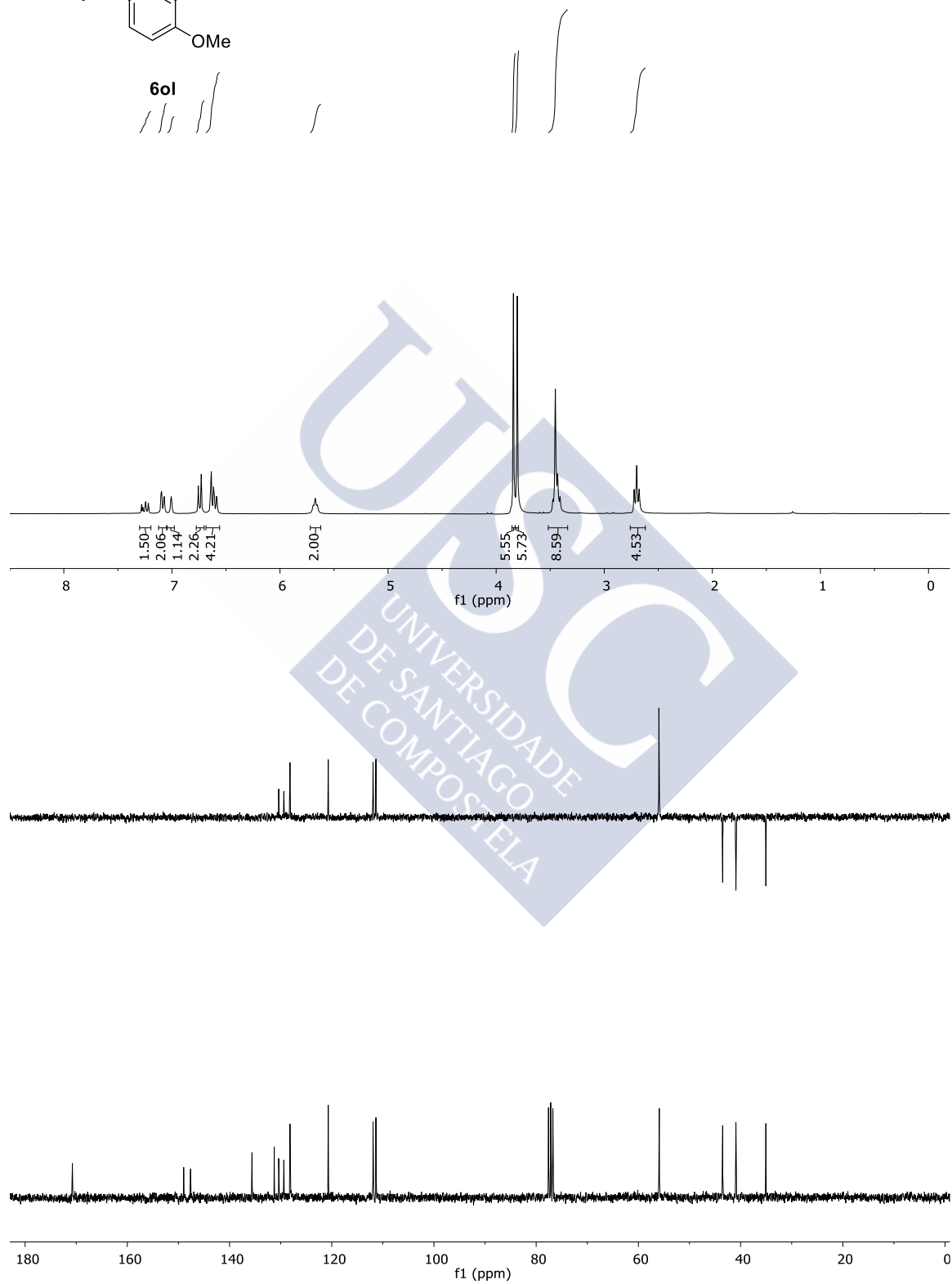
Espectros II: amidas secundarias

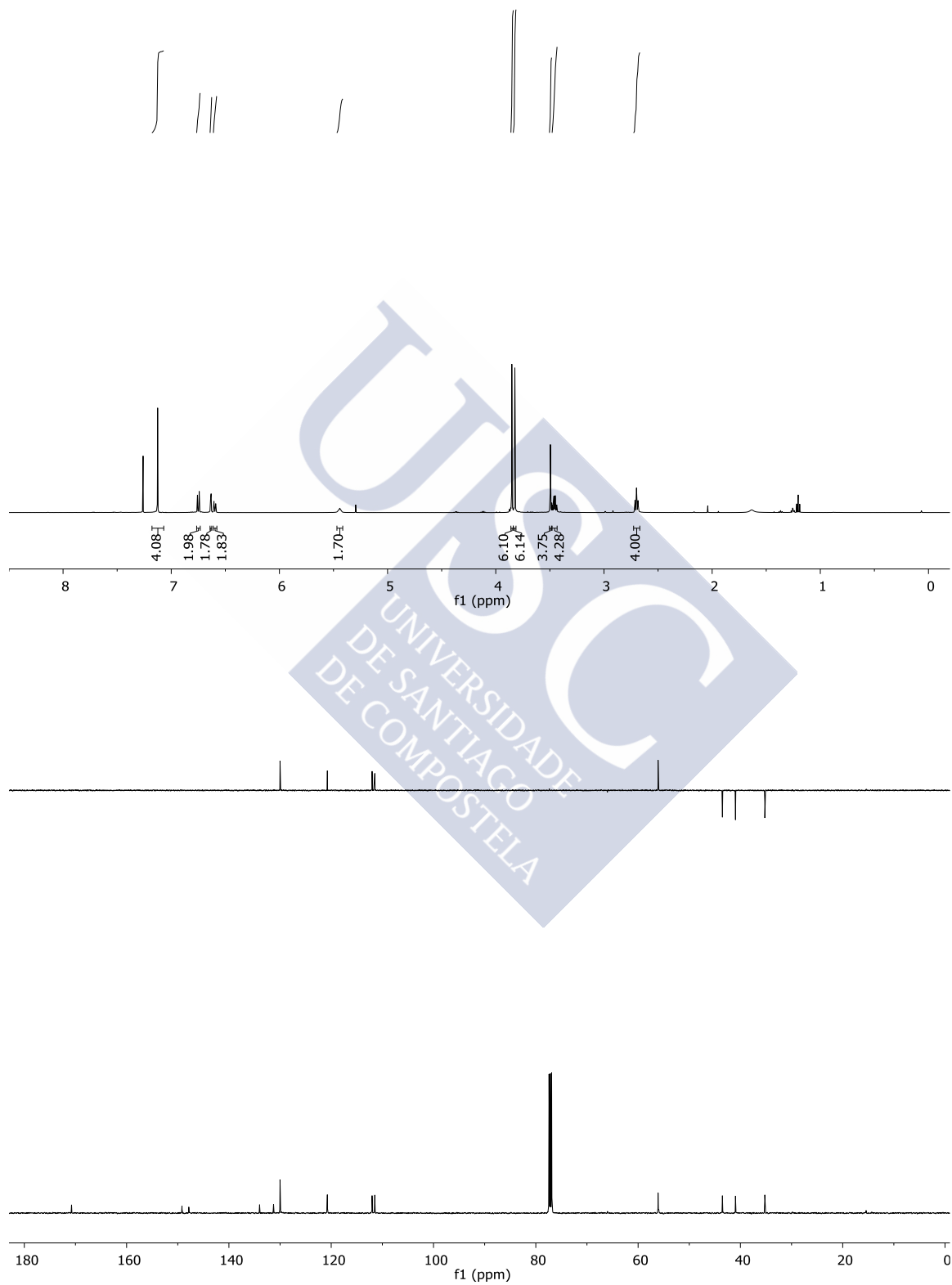
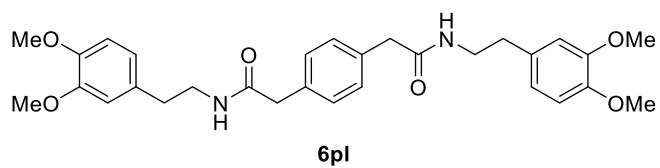


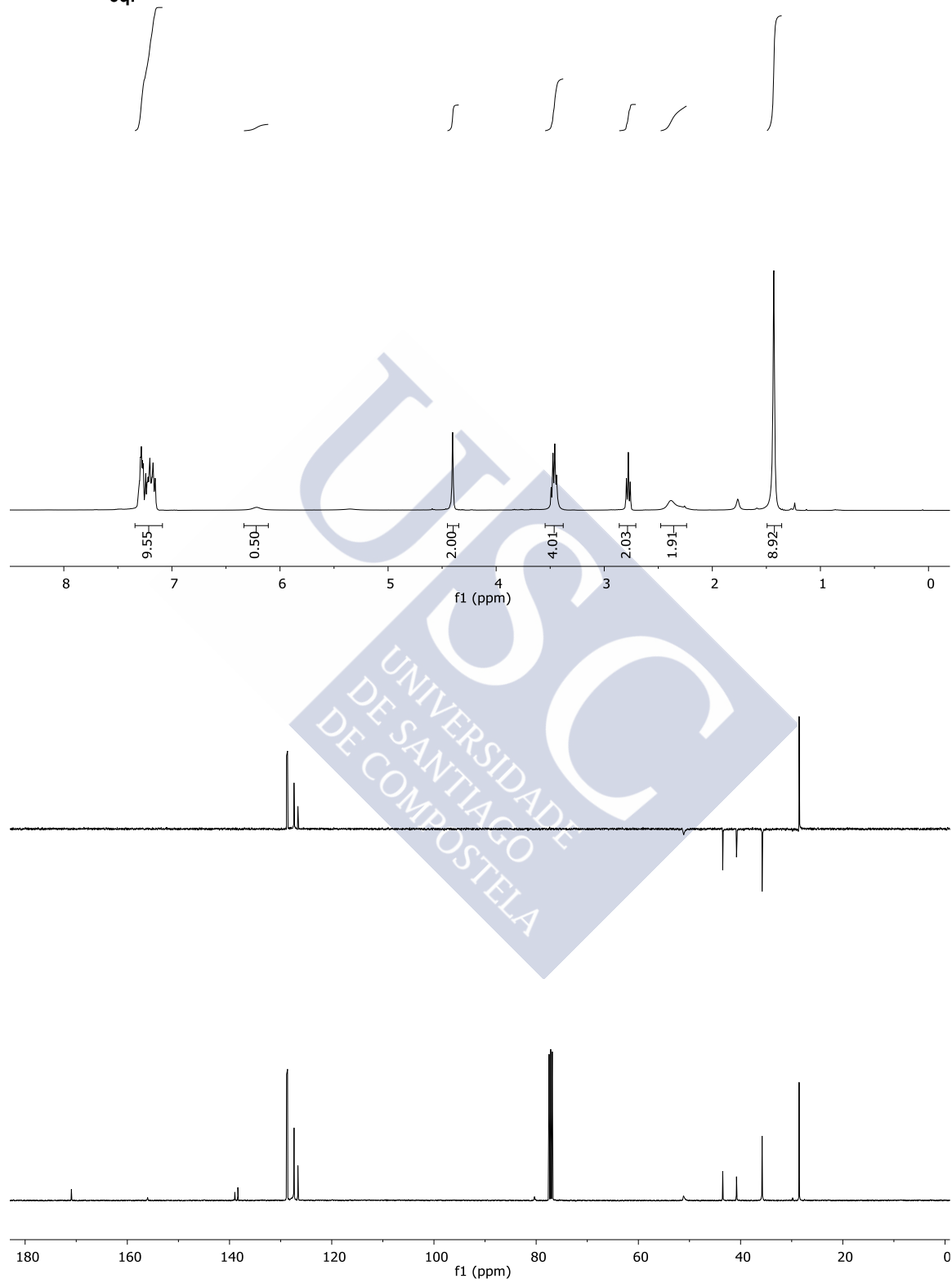
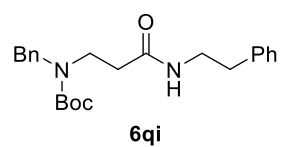


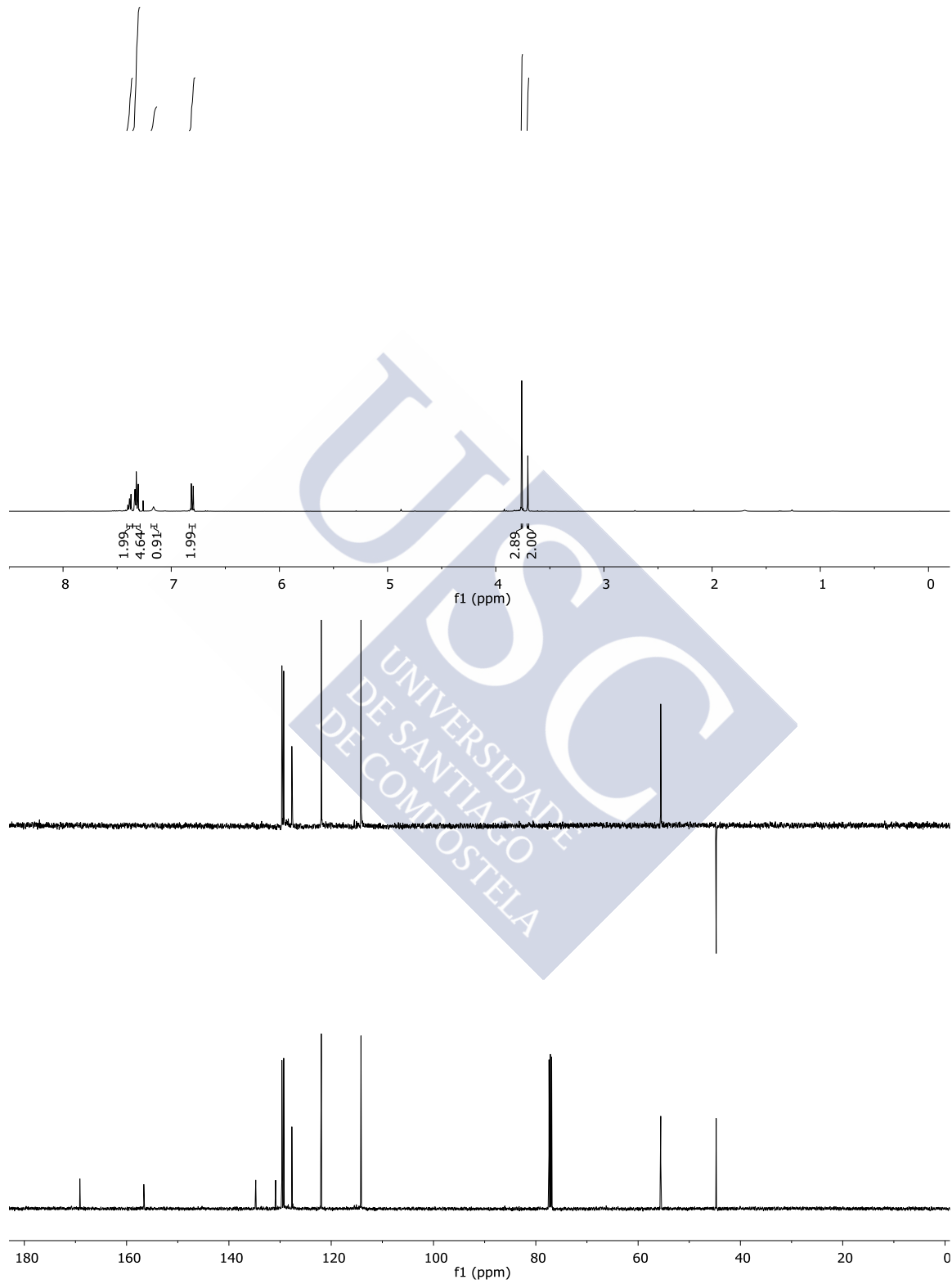
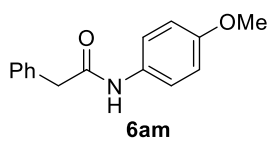


6ol

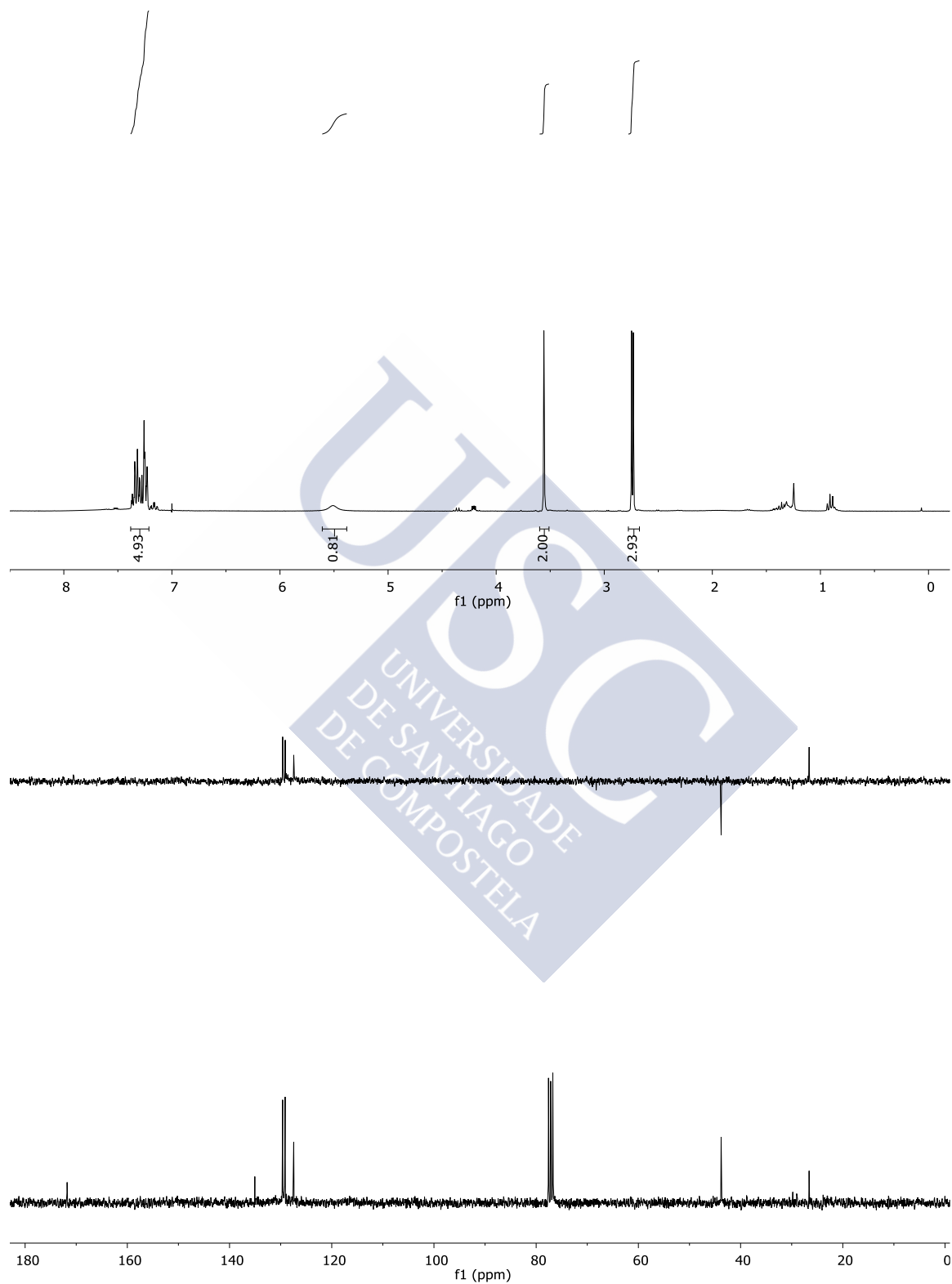
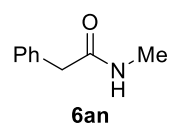


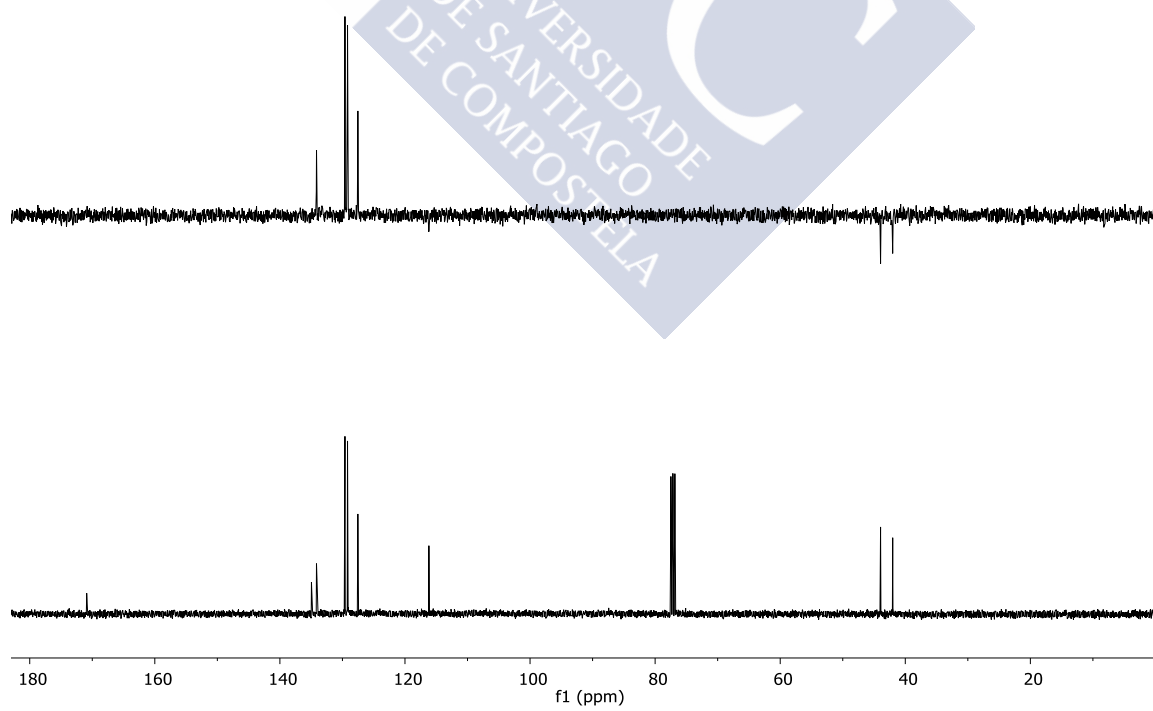
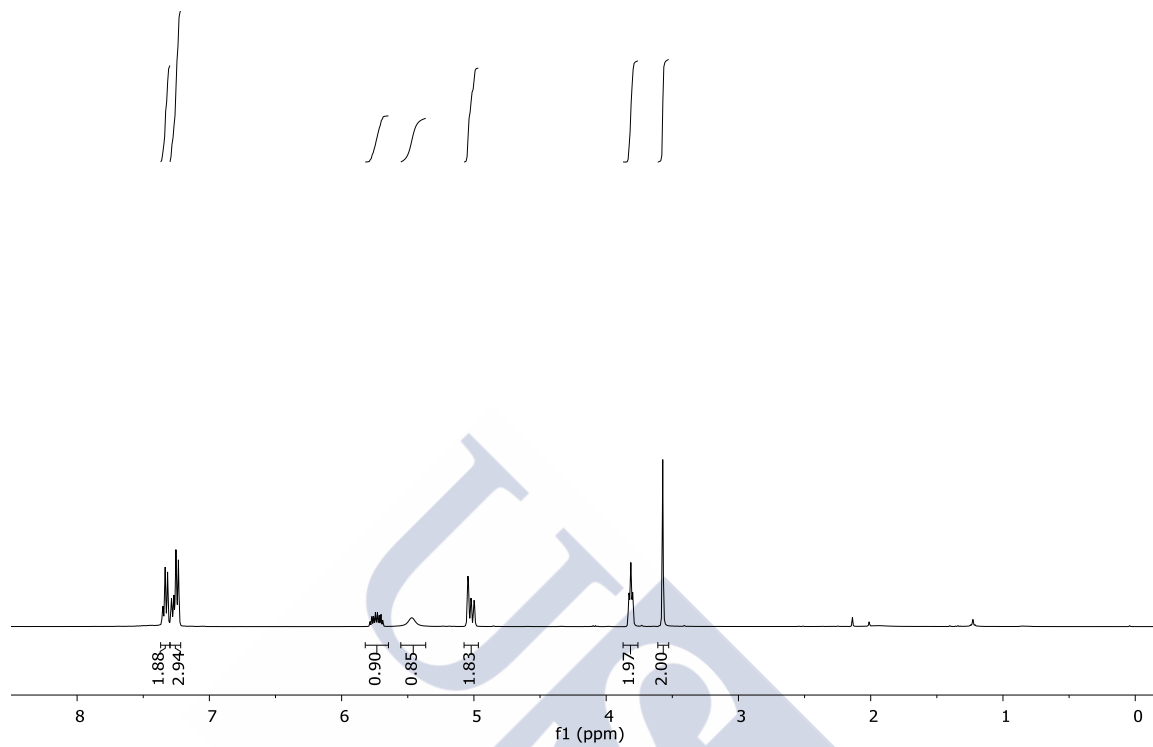
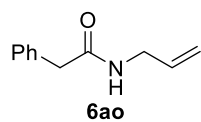


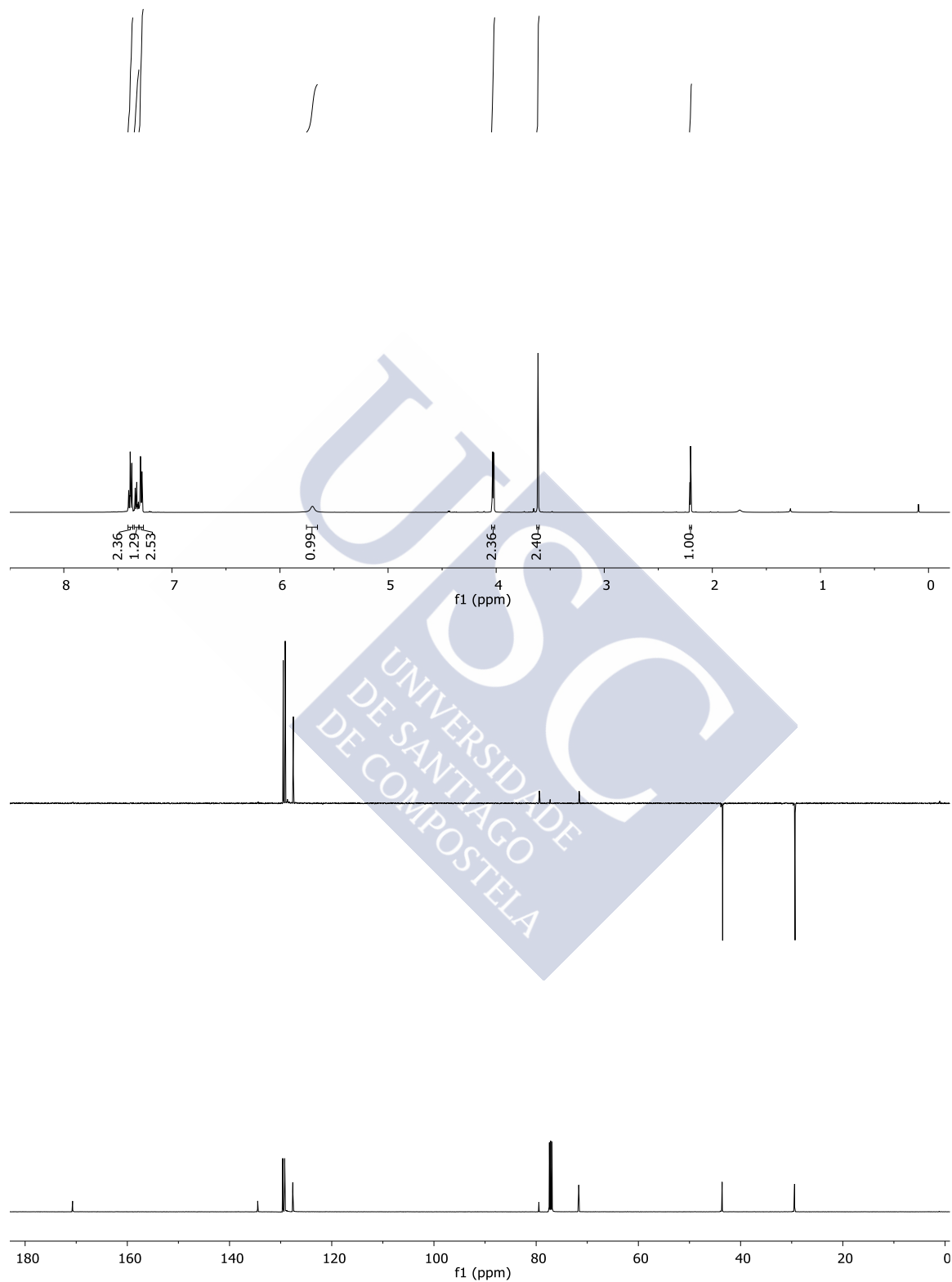
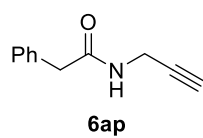


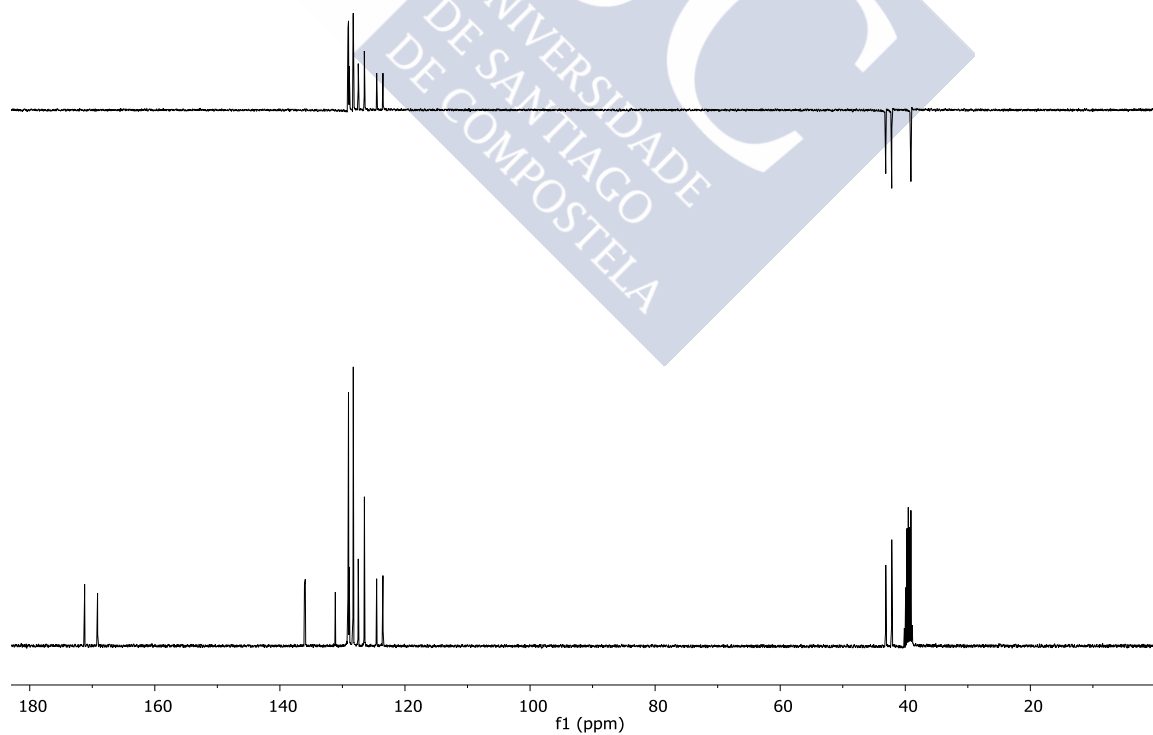
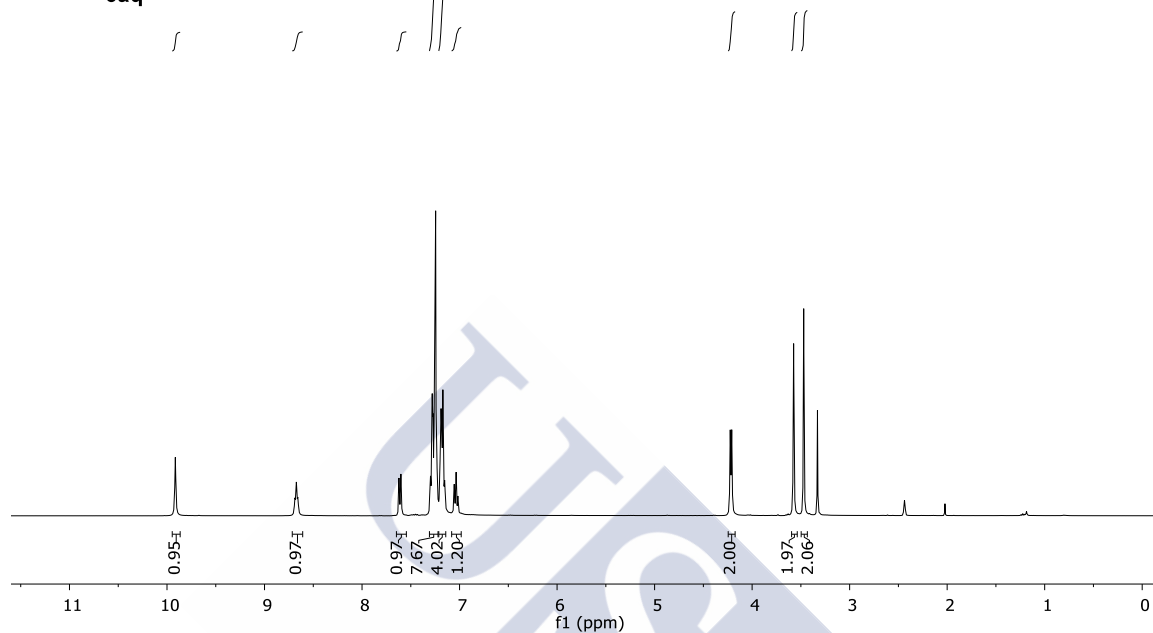
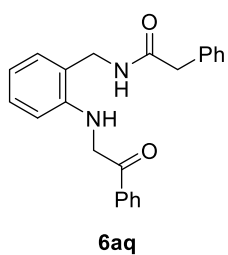


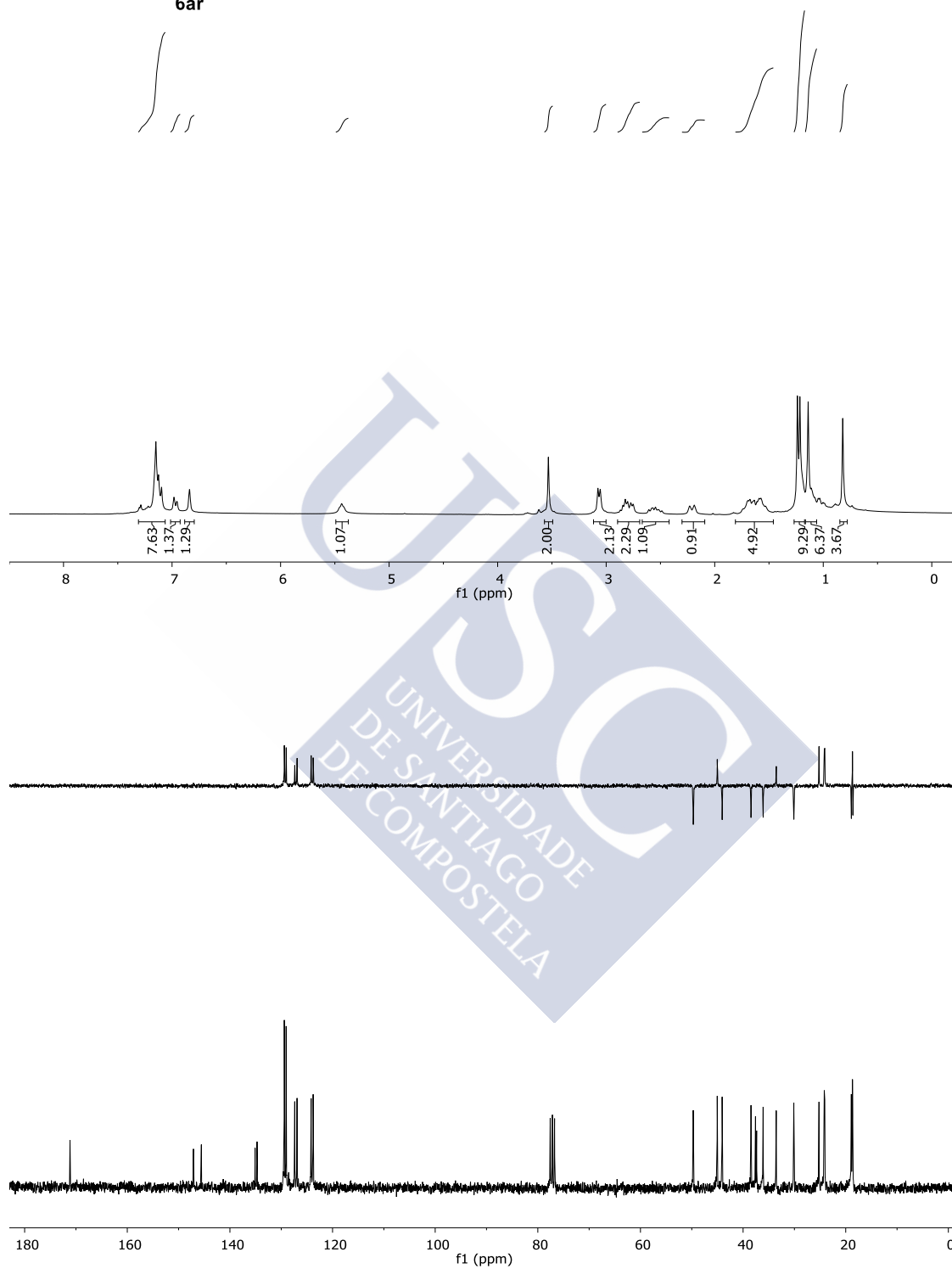
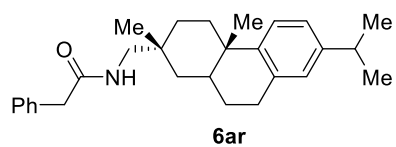
Espectros II: amidas secundarias

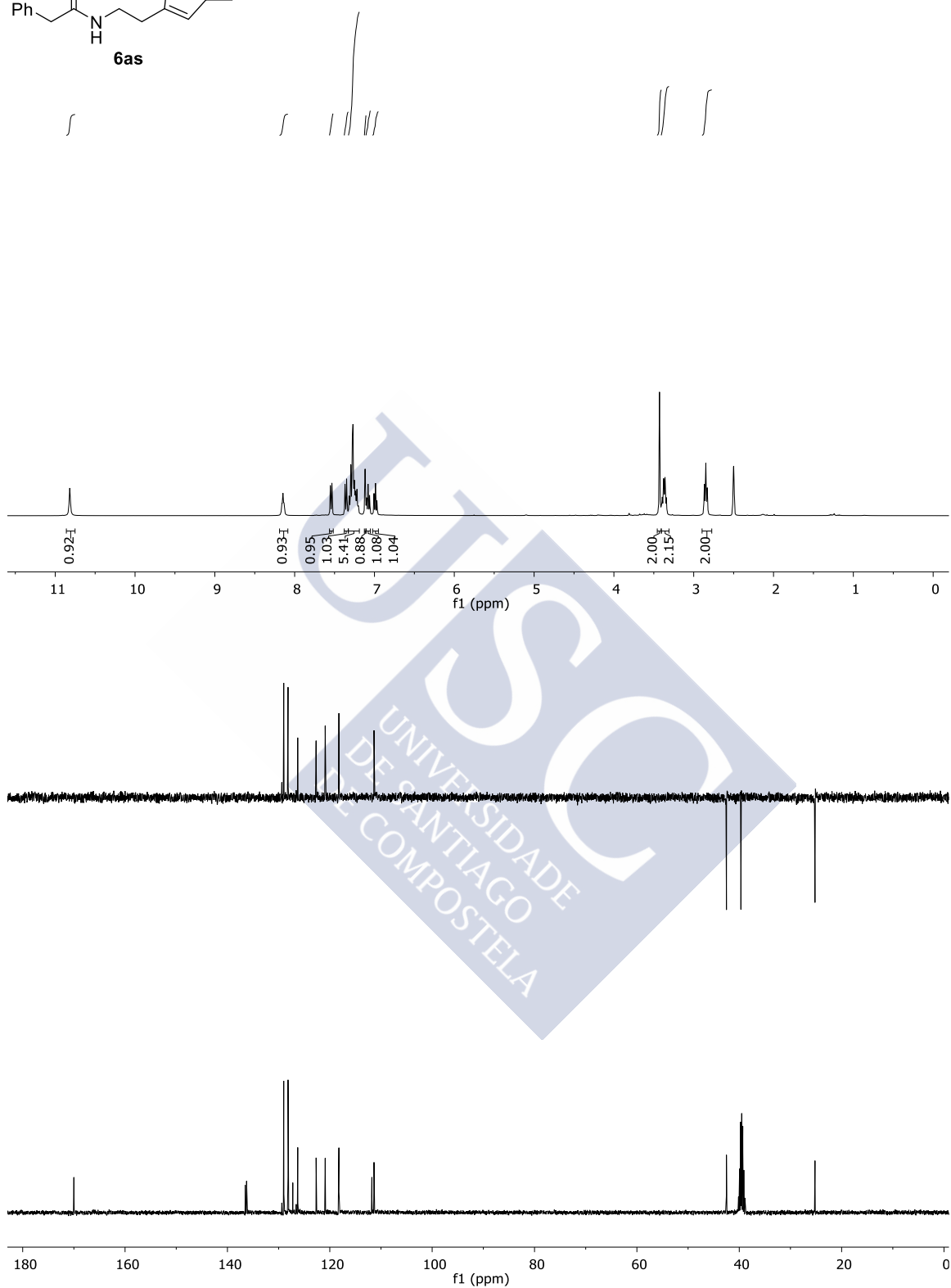
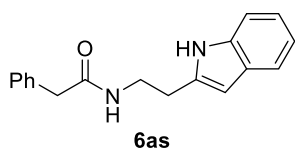


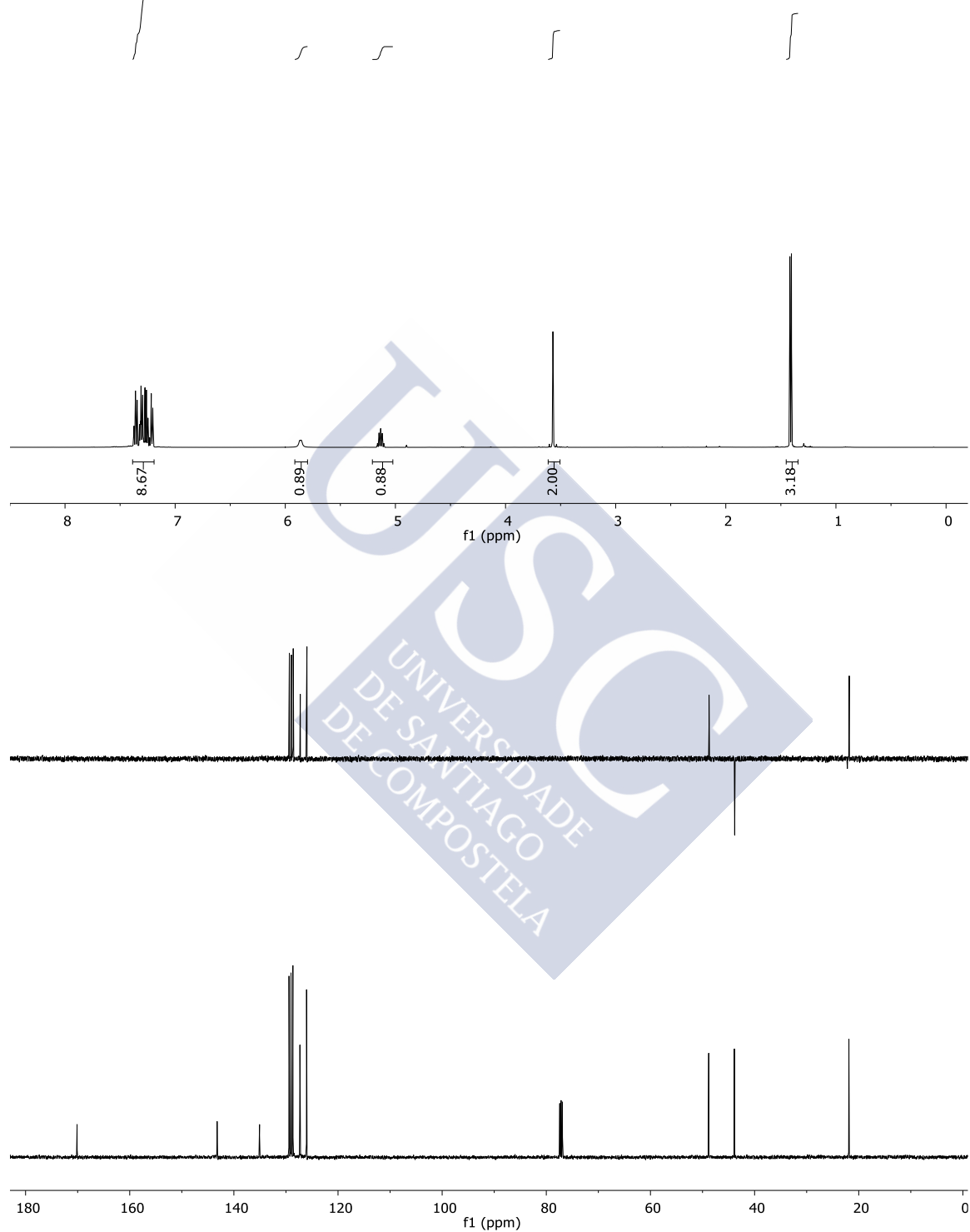
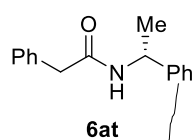


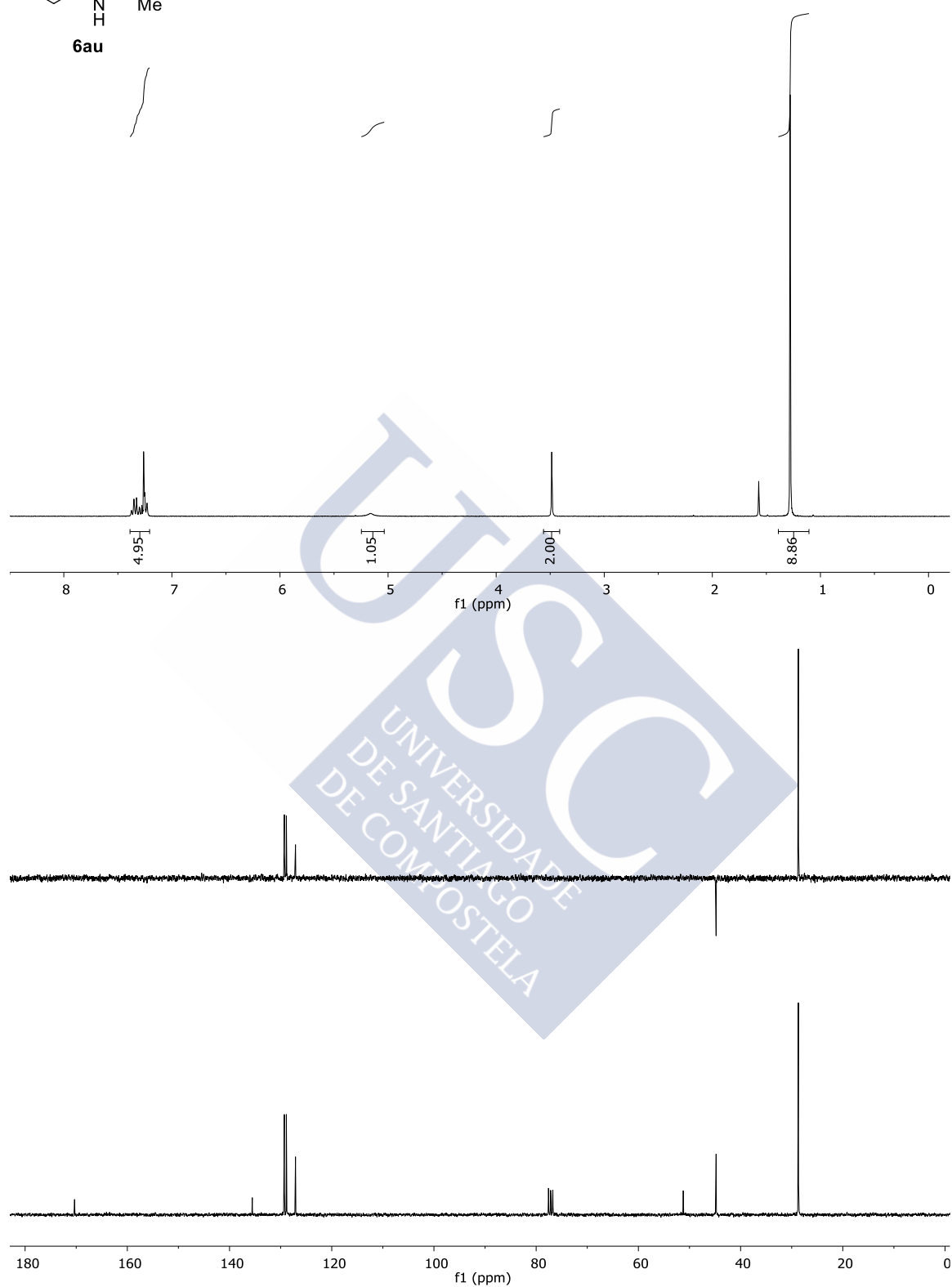
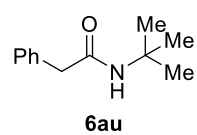




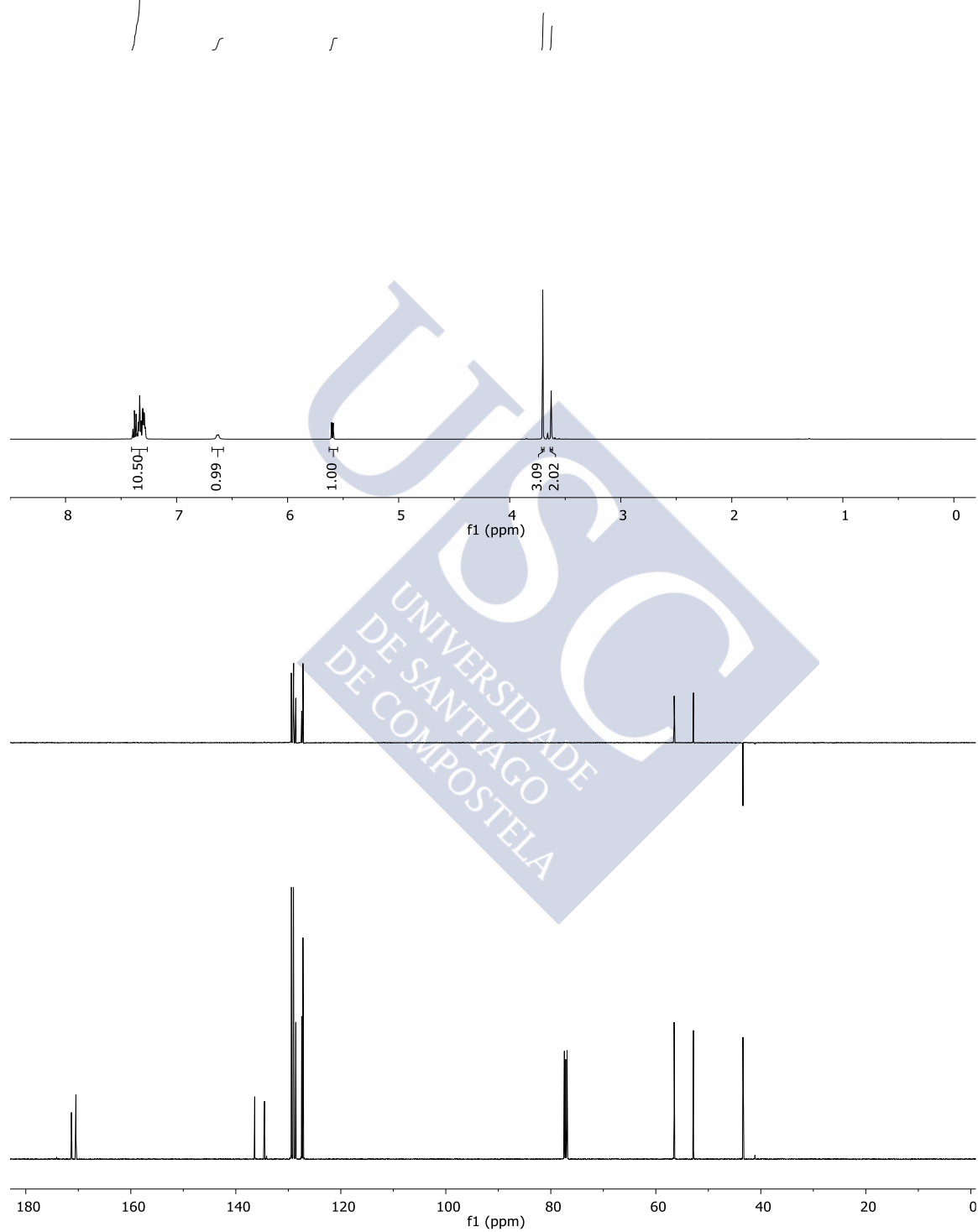
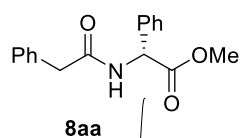


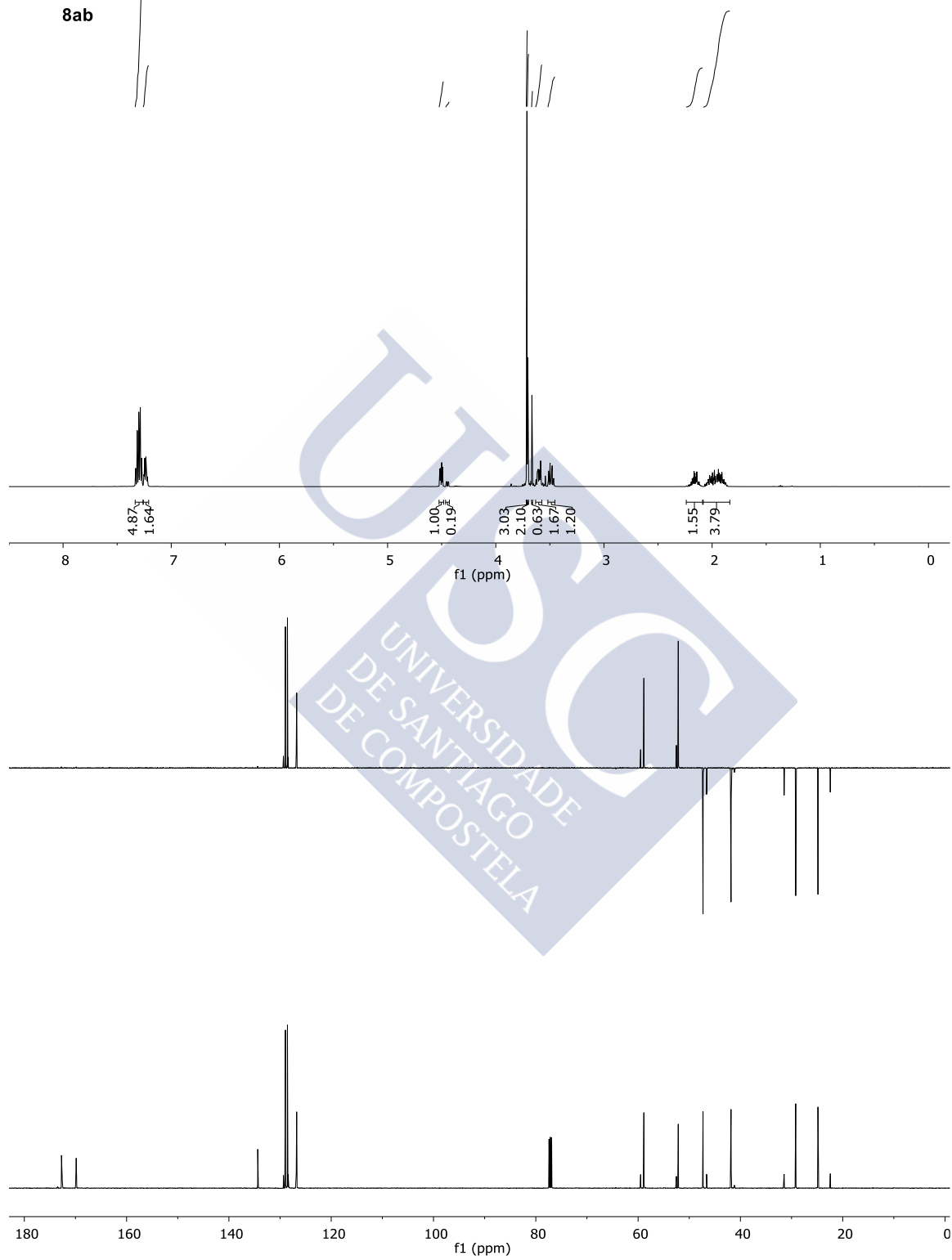
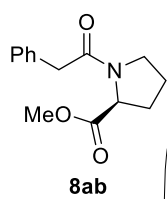


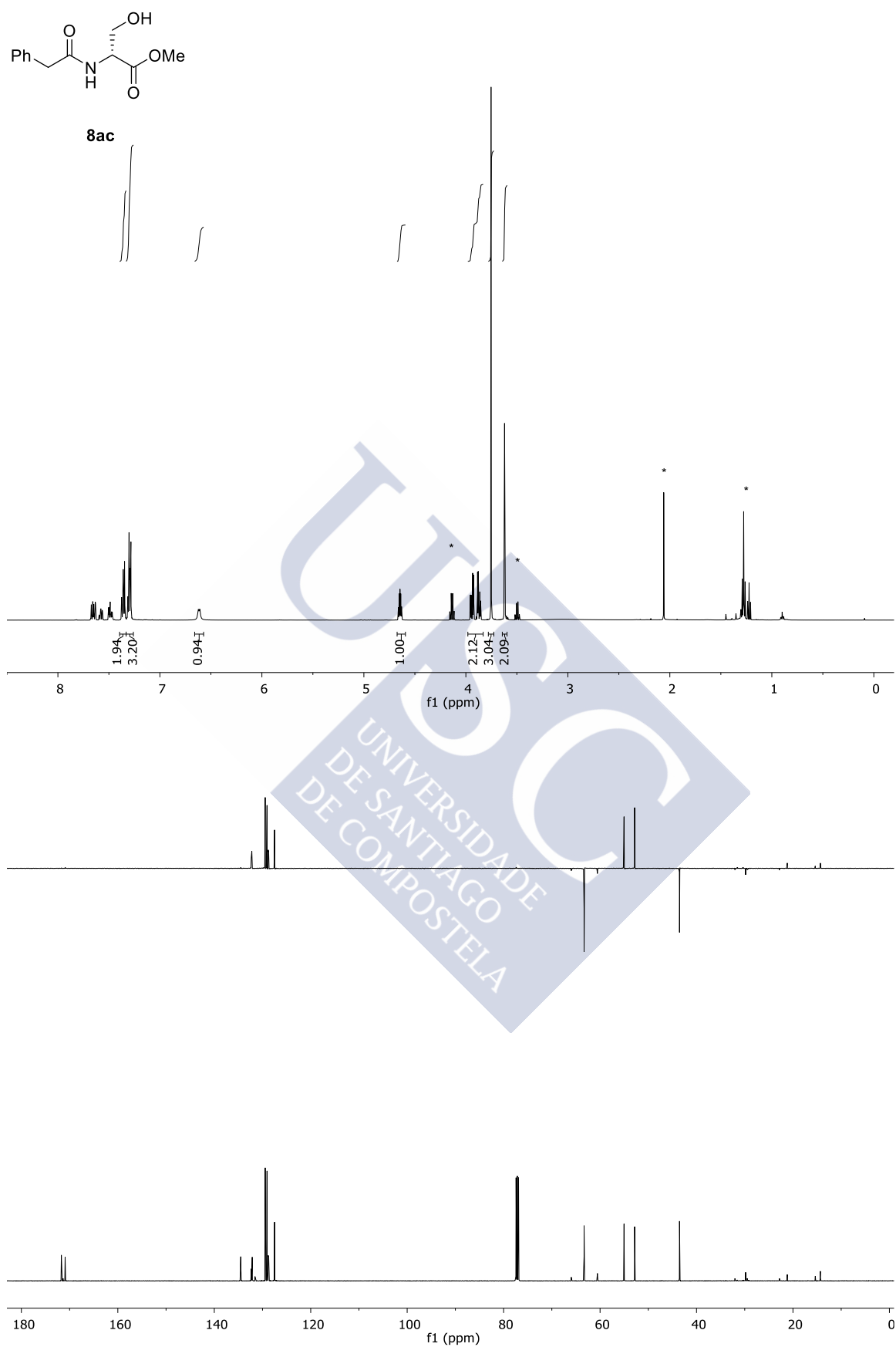


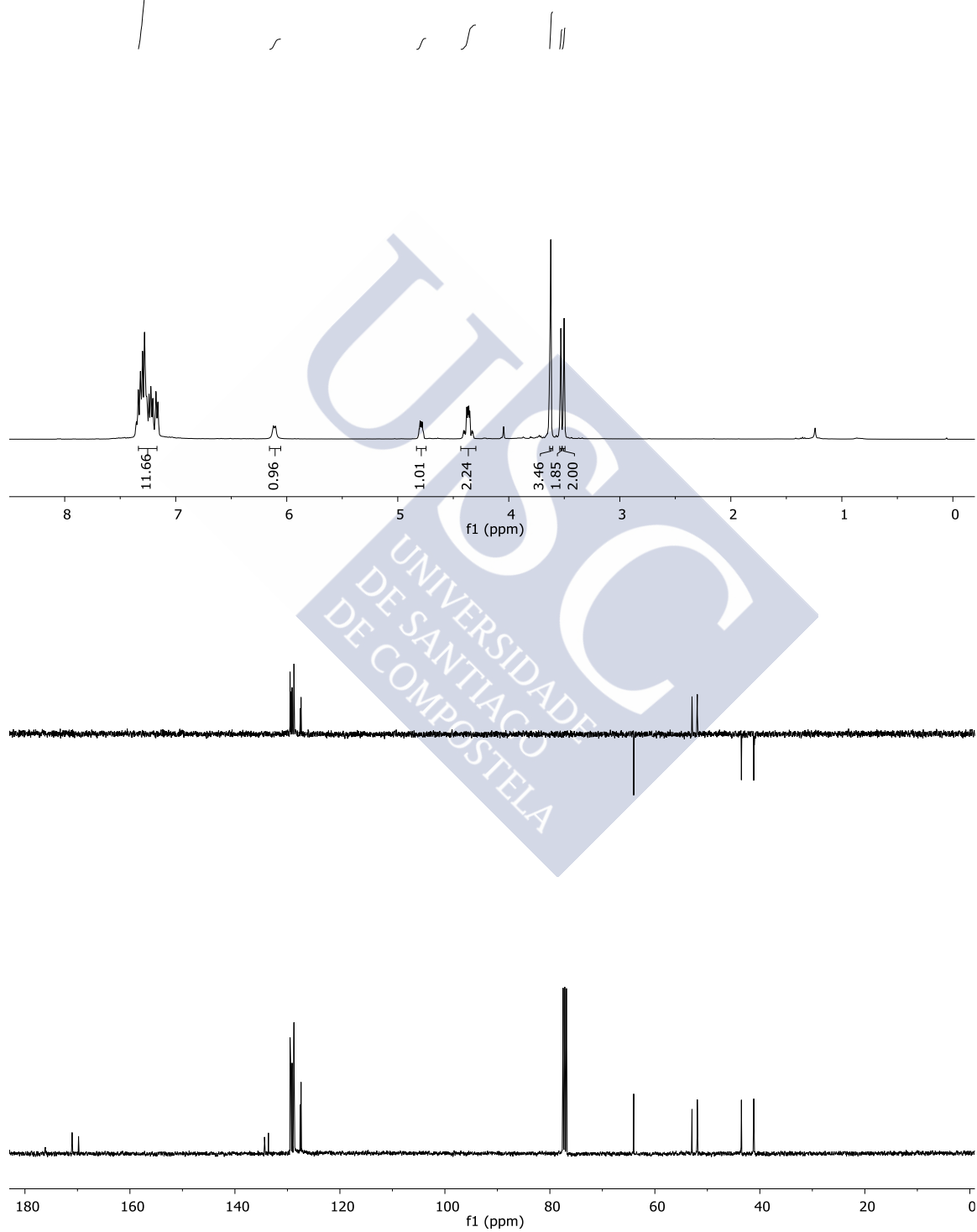
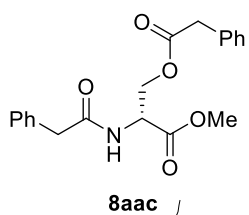


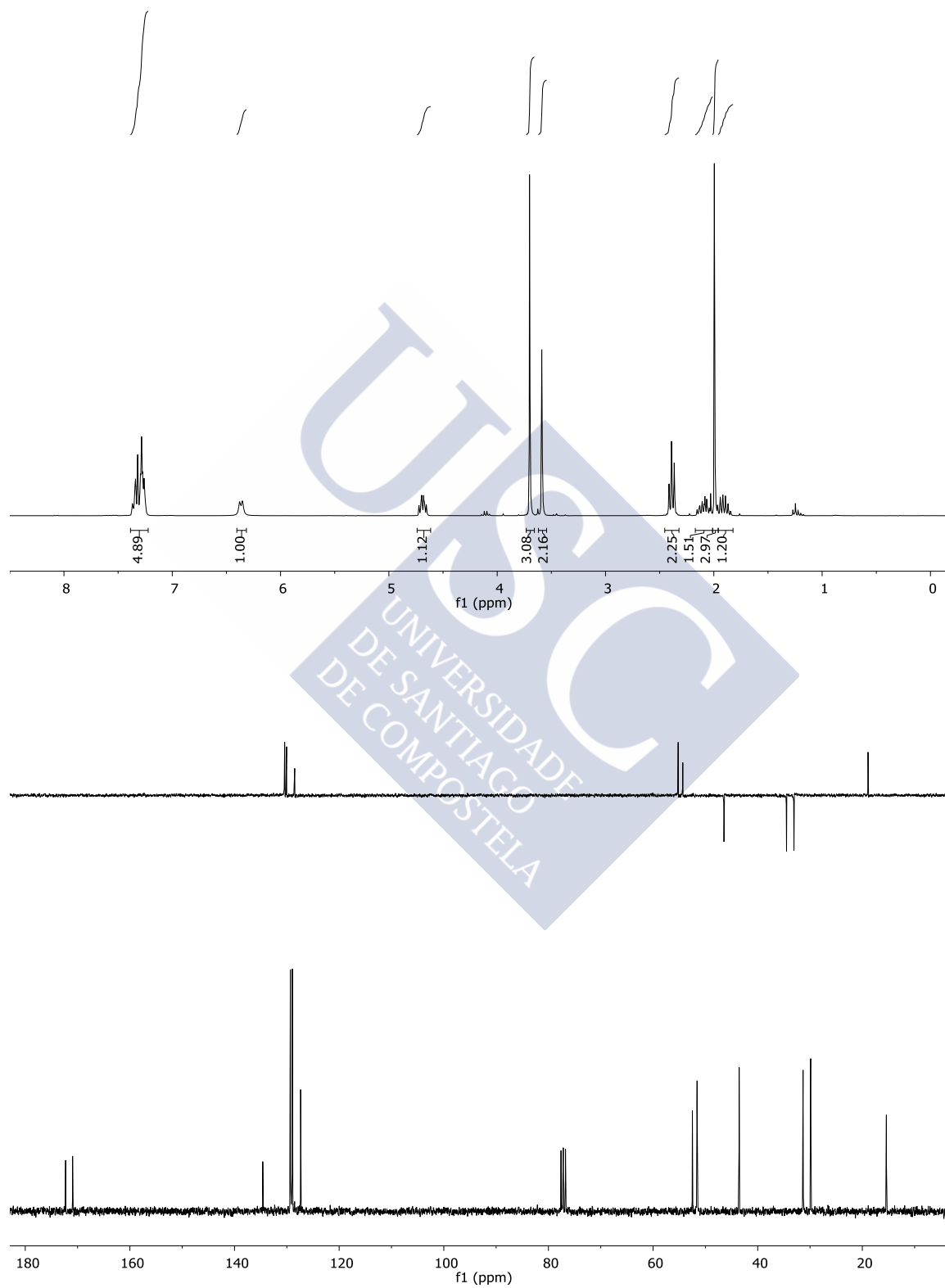
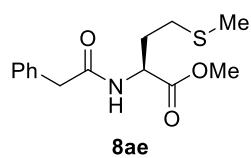
Derivados de aminoácidos

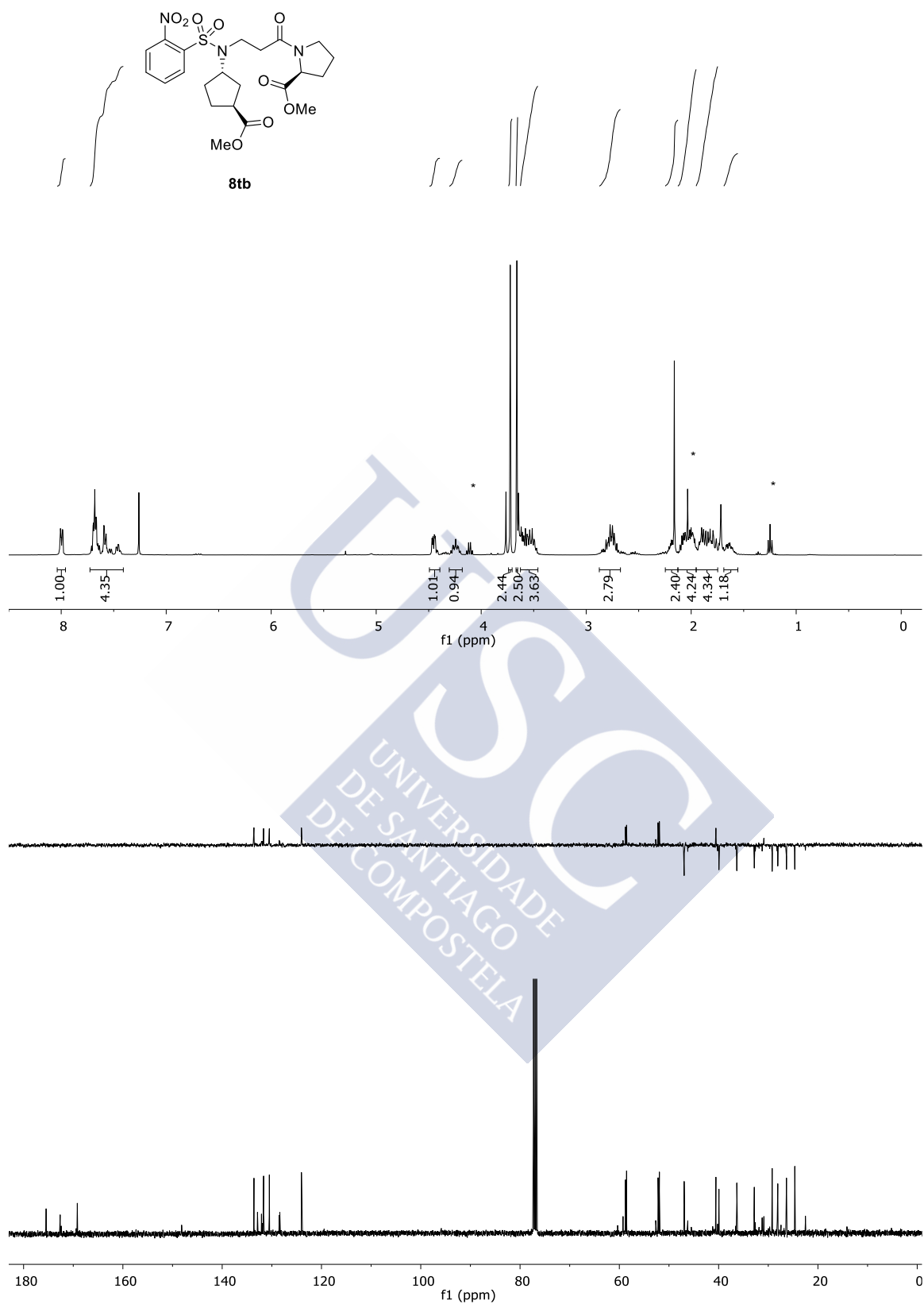


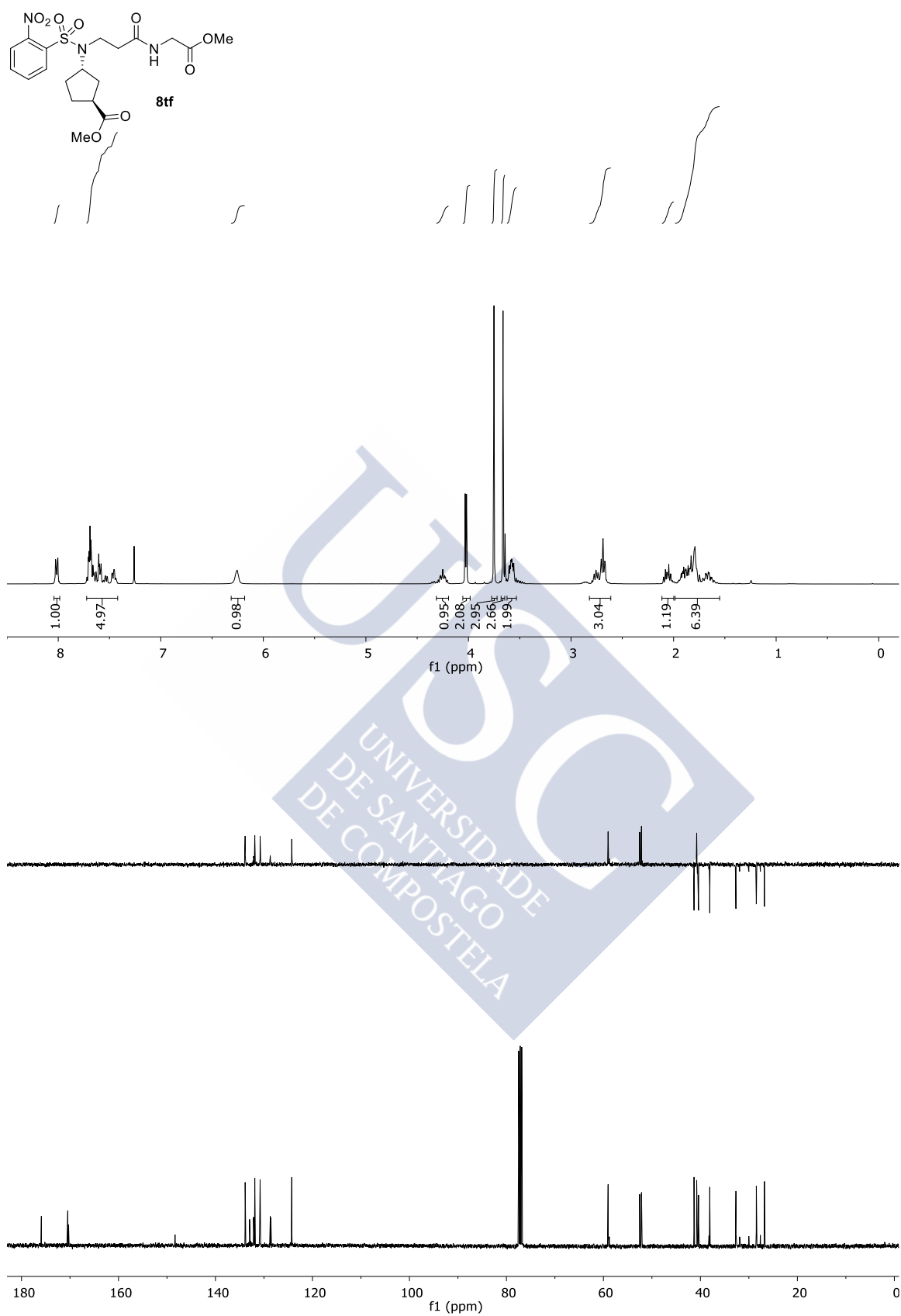




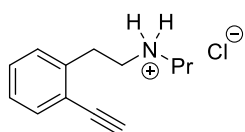
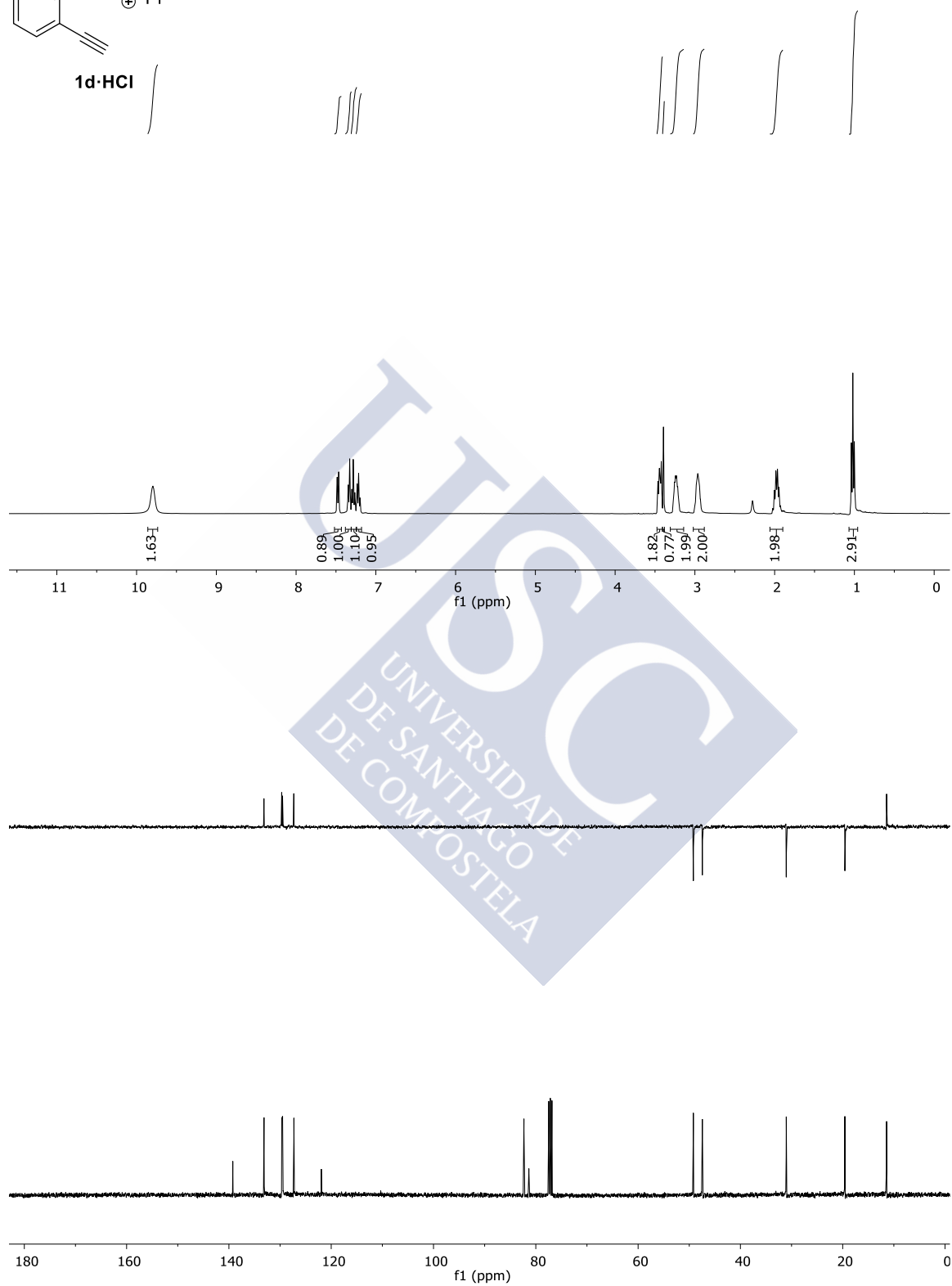


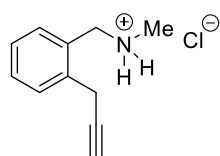




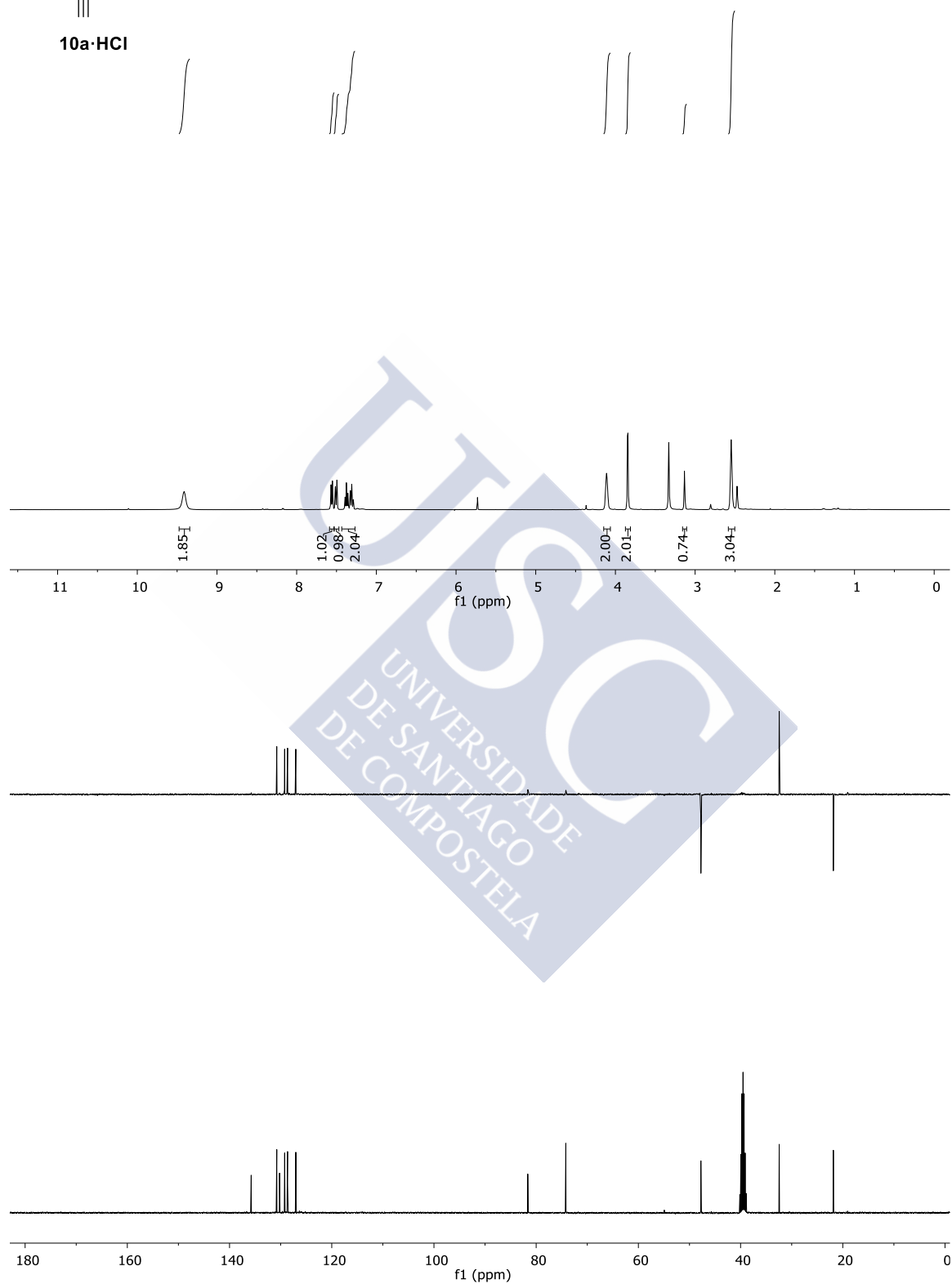


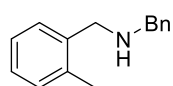
Síntesis de sustancias de partida

**1d·HCl**

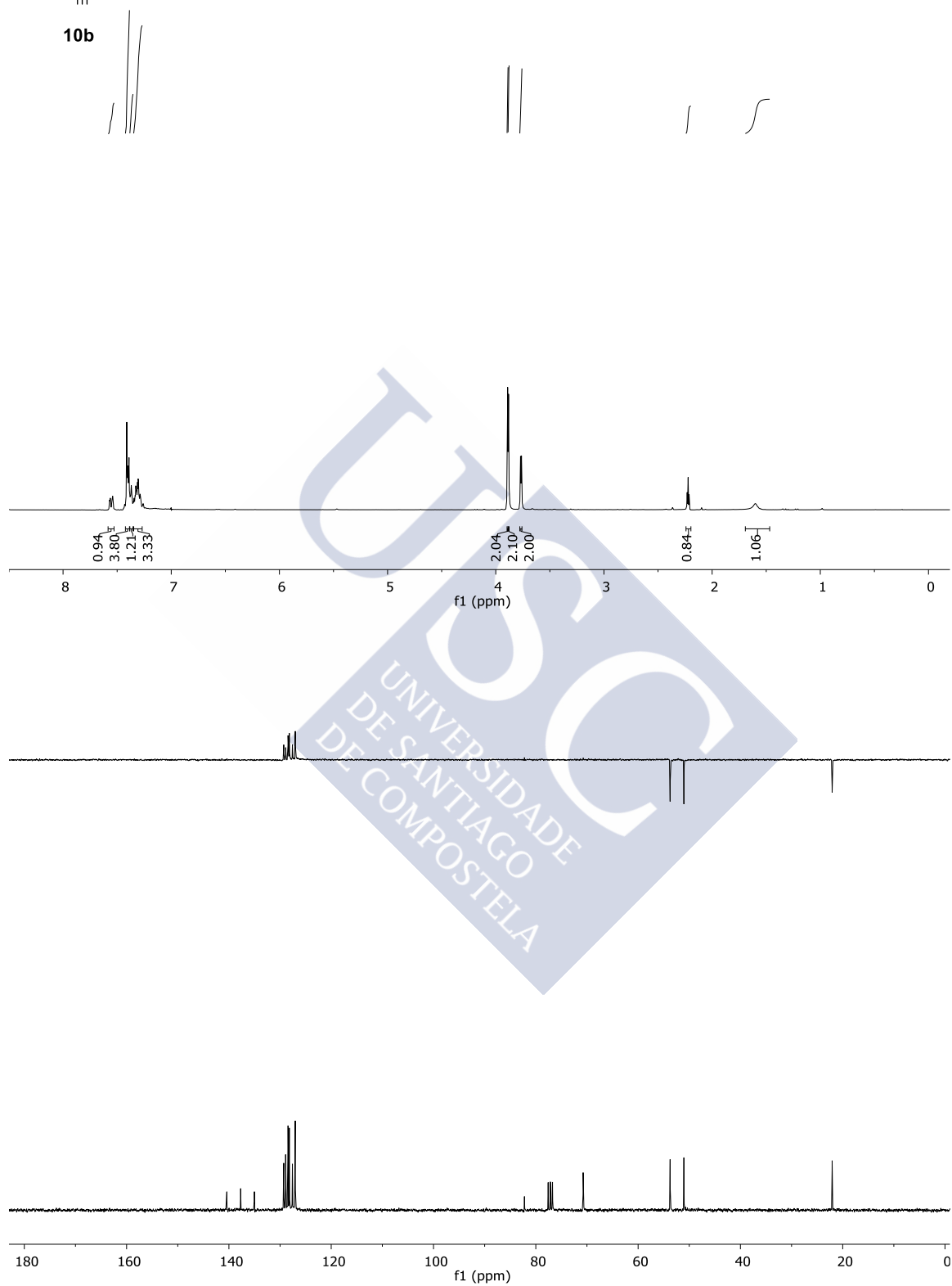


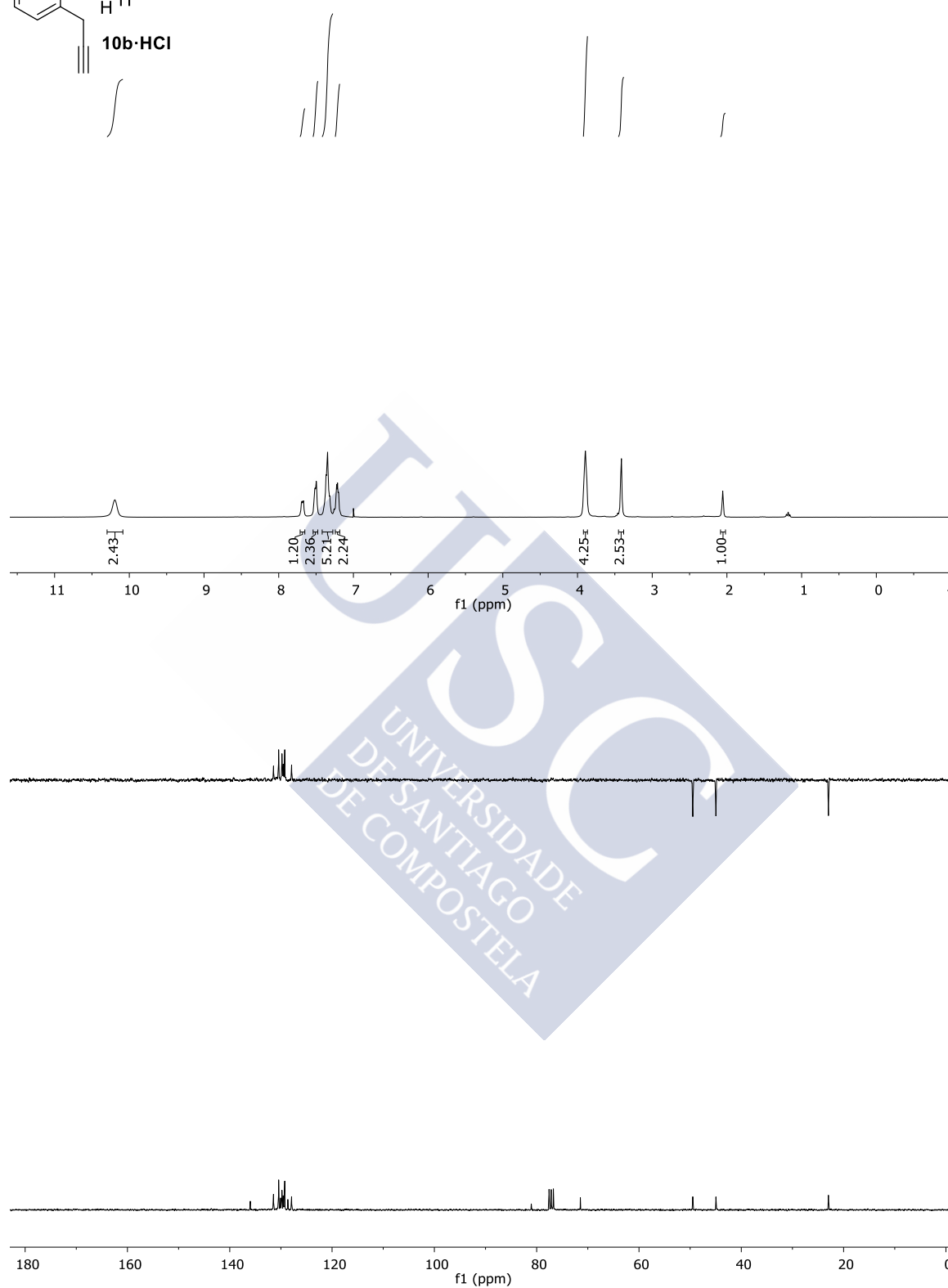
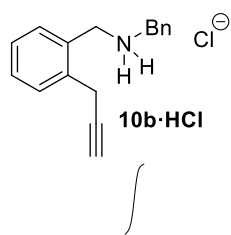
10a·HCl

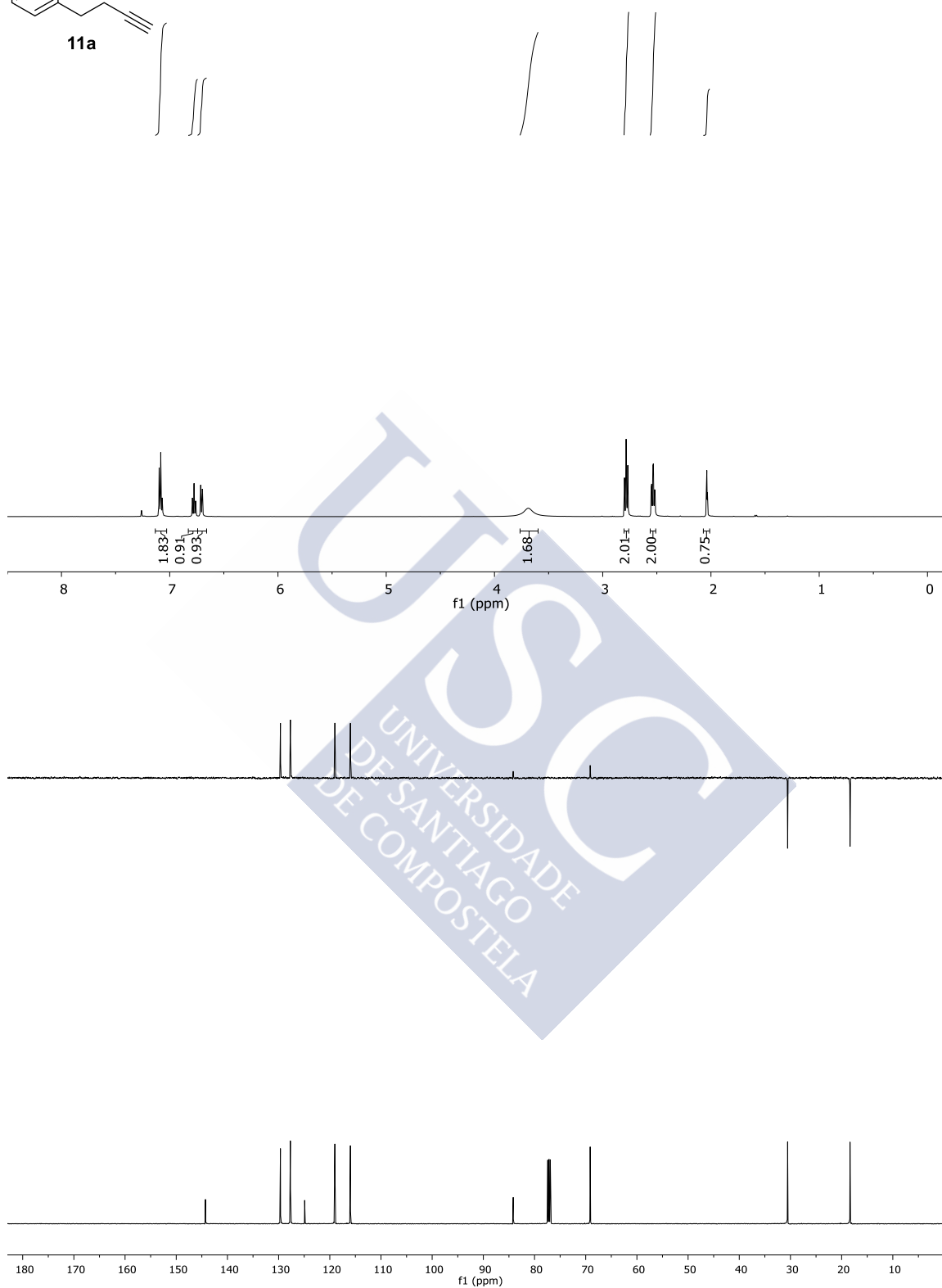
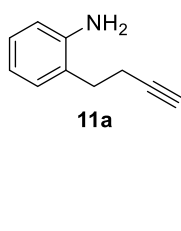


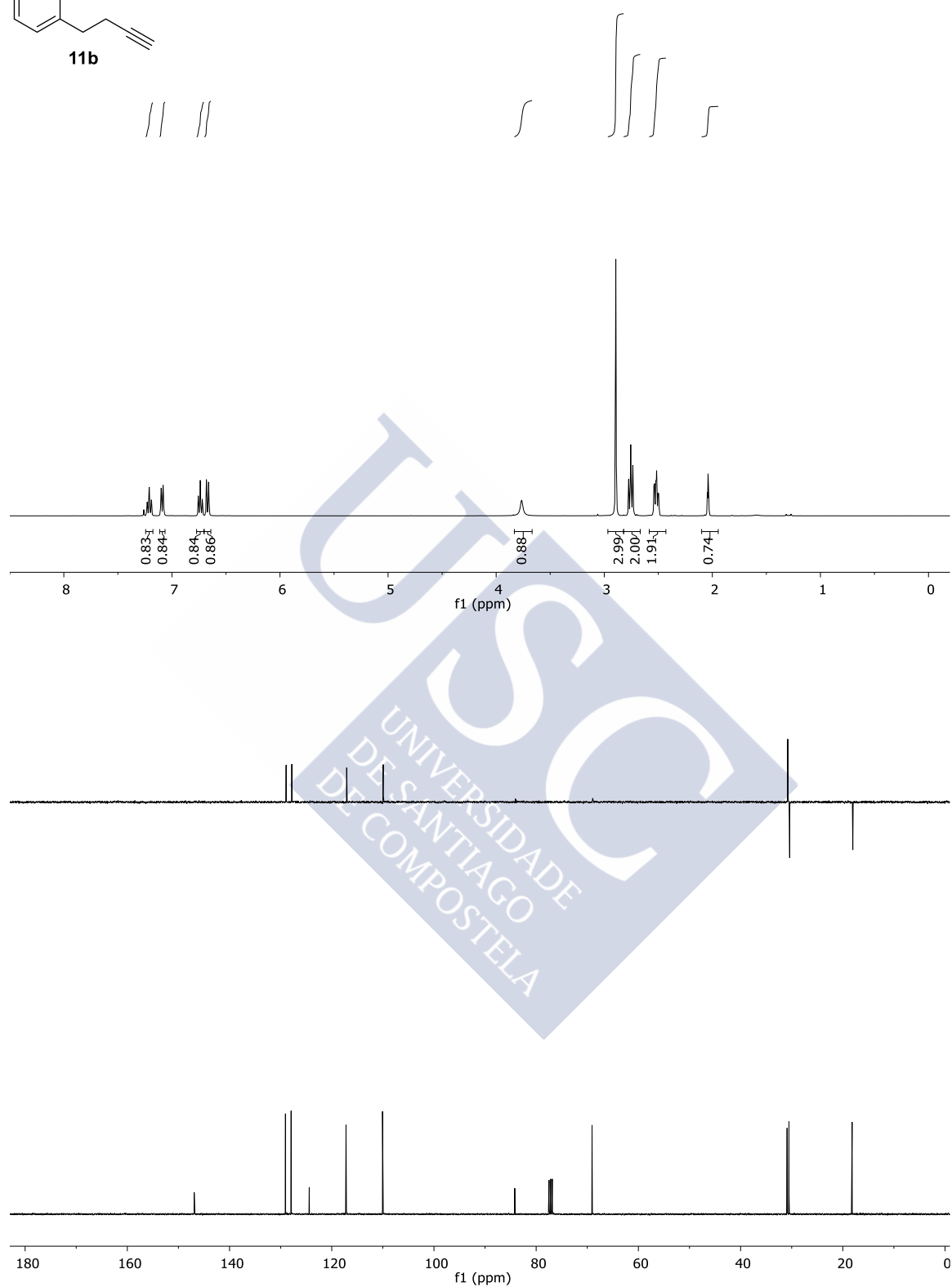
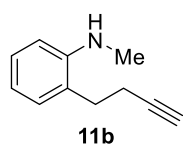


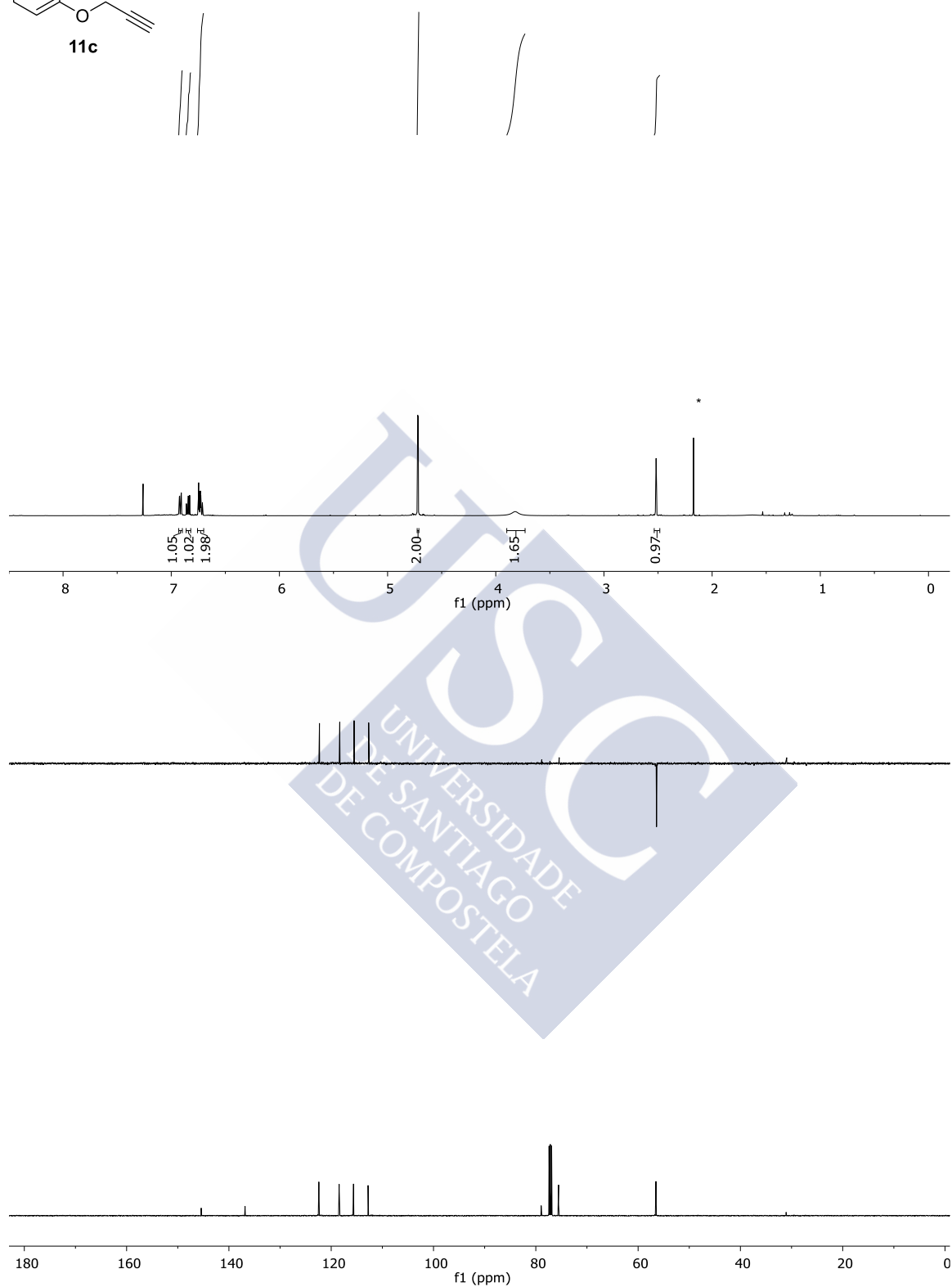
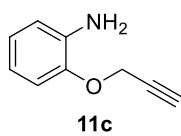
10b

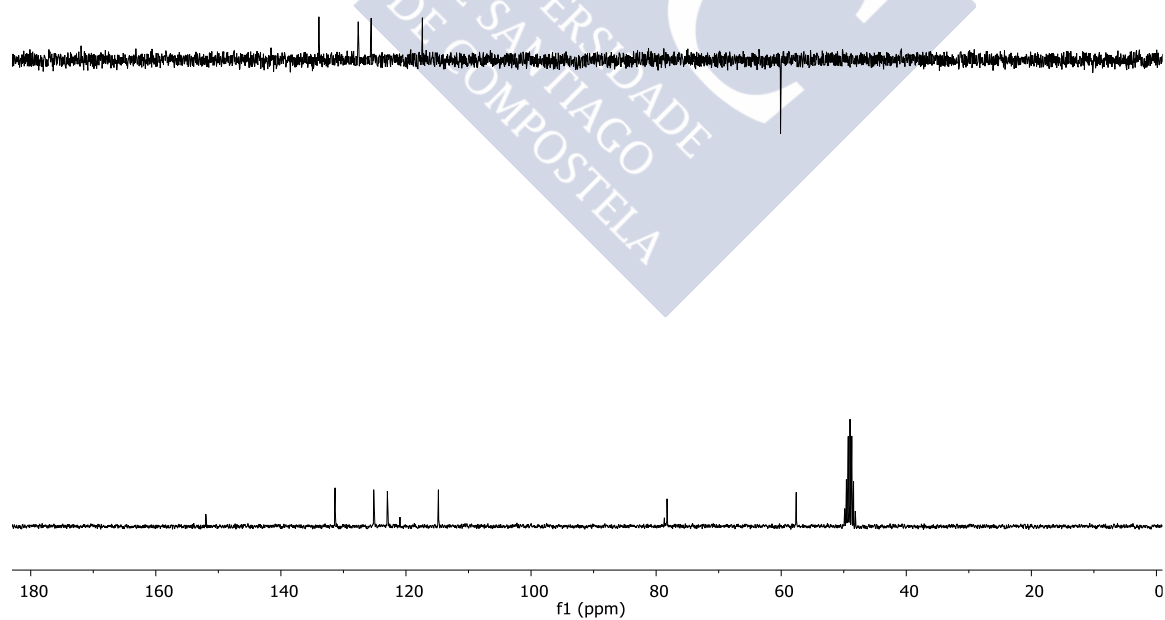
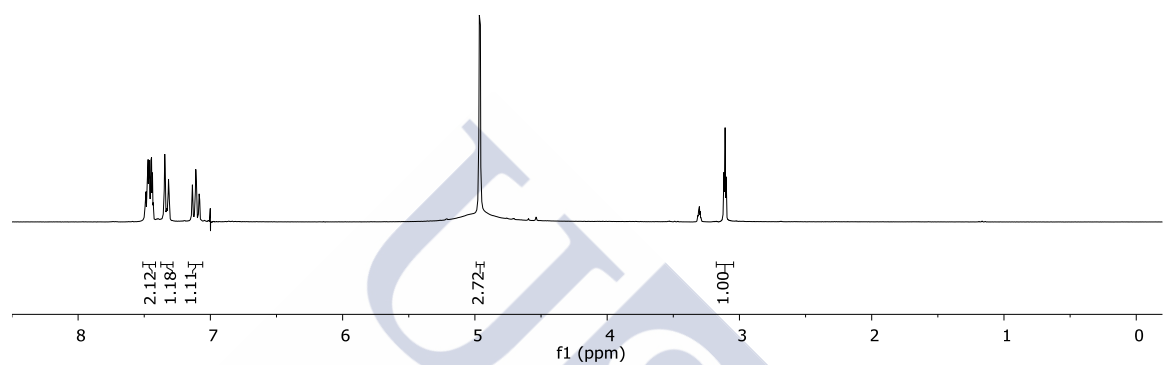
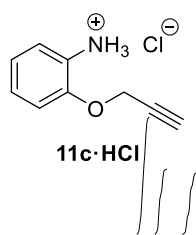


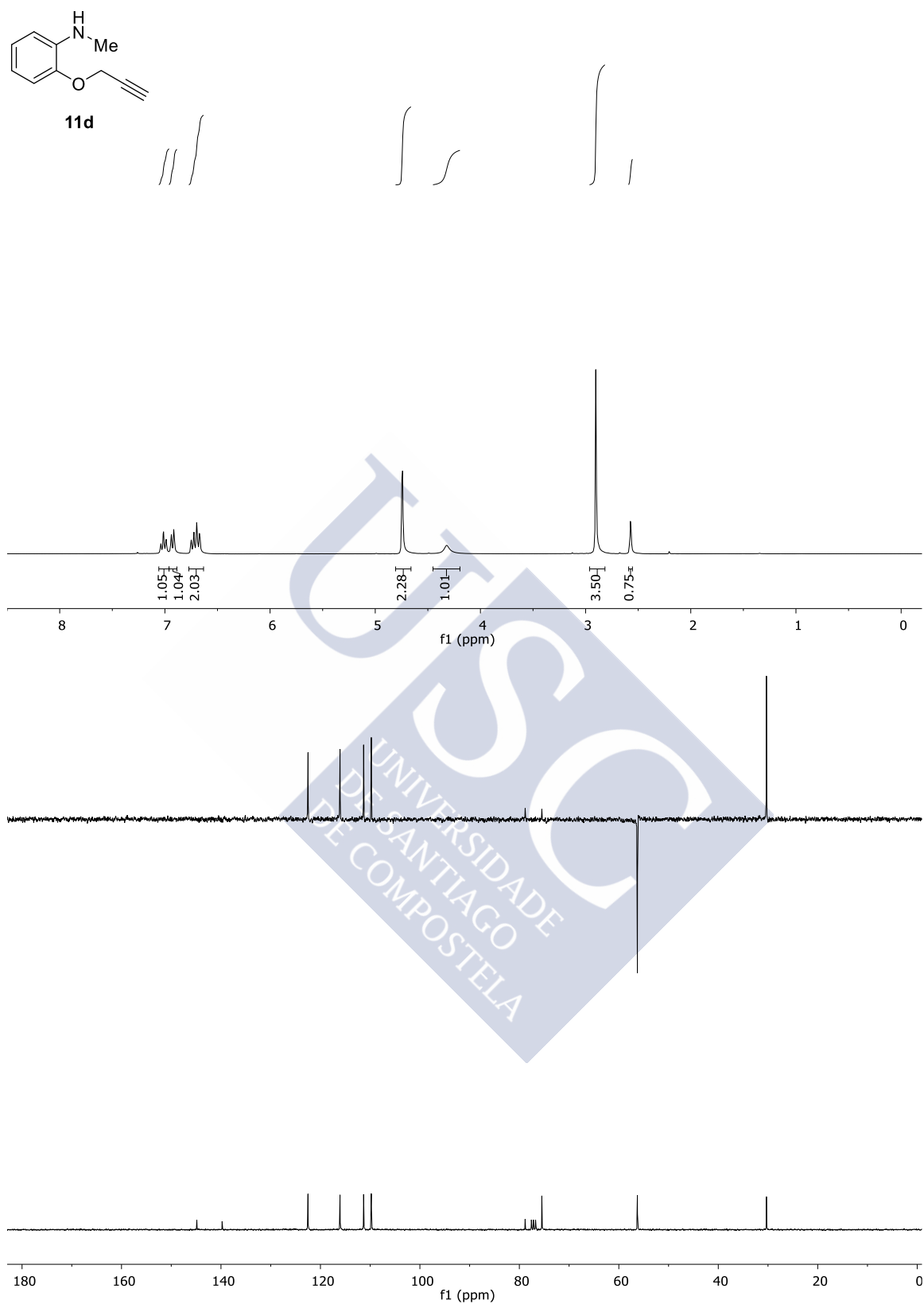


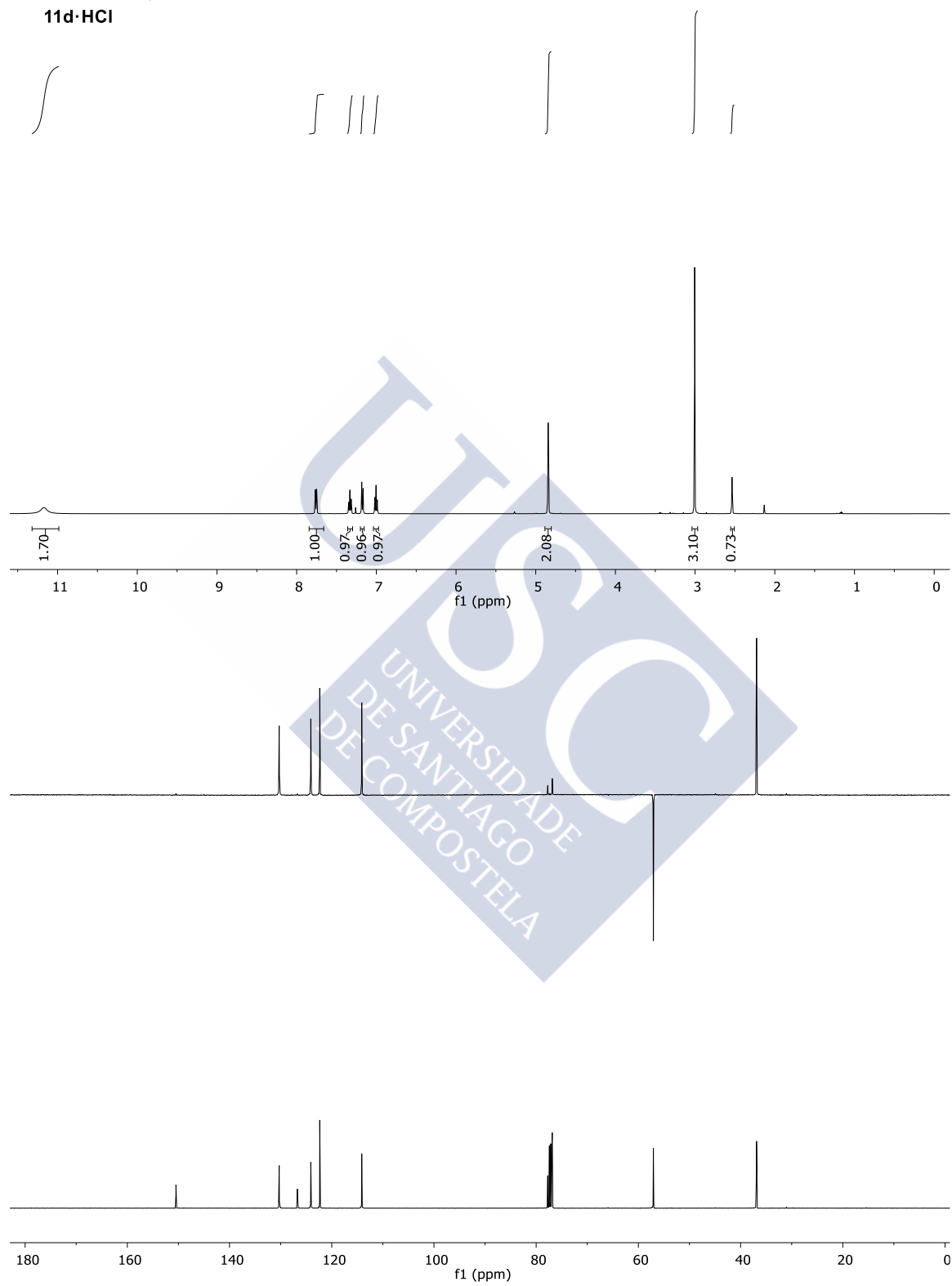
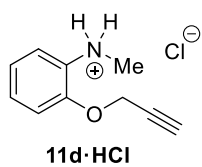


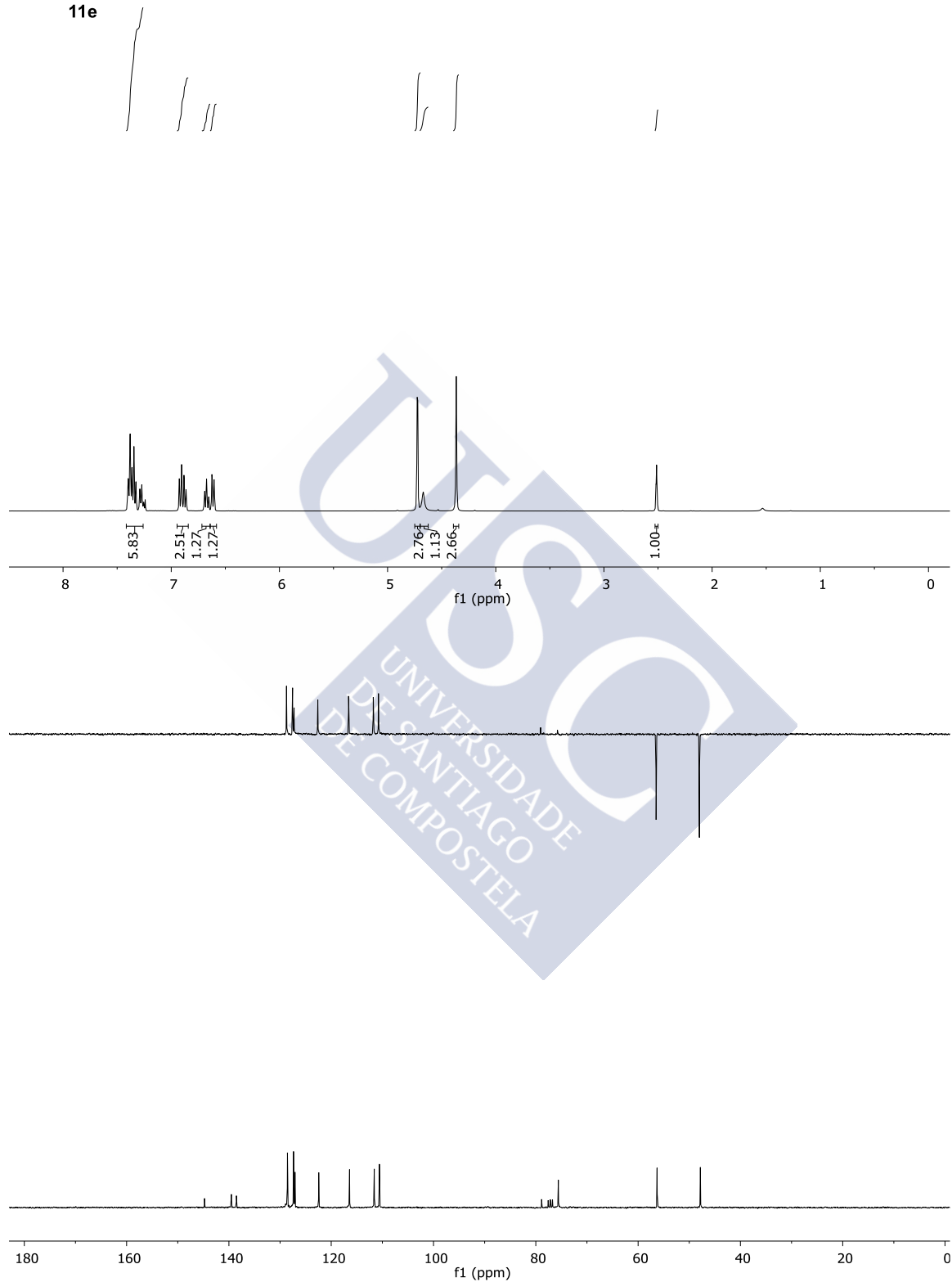
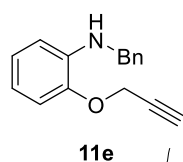




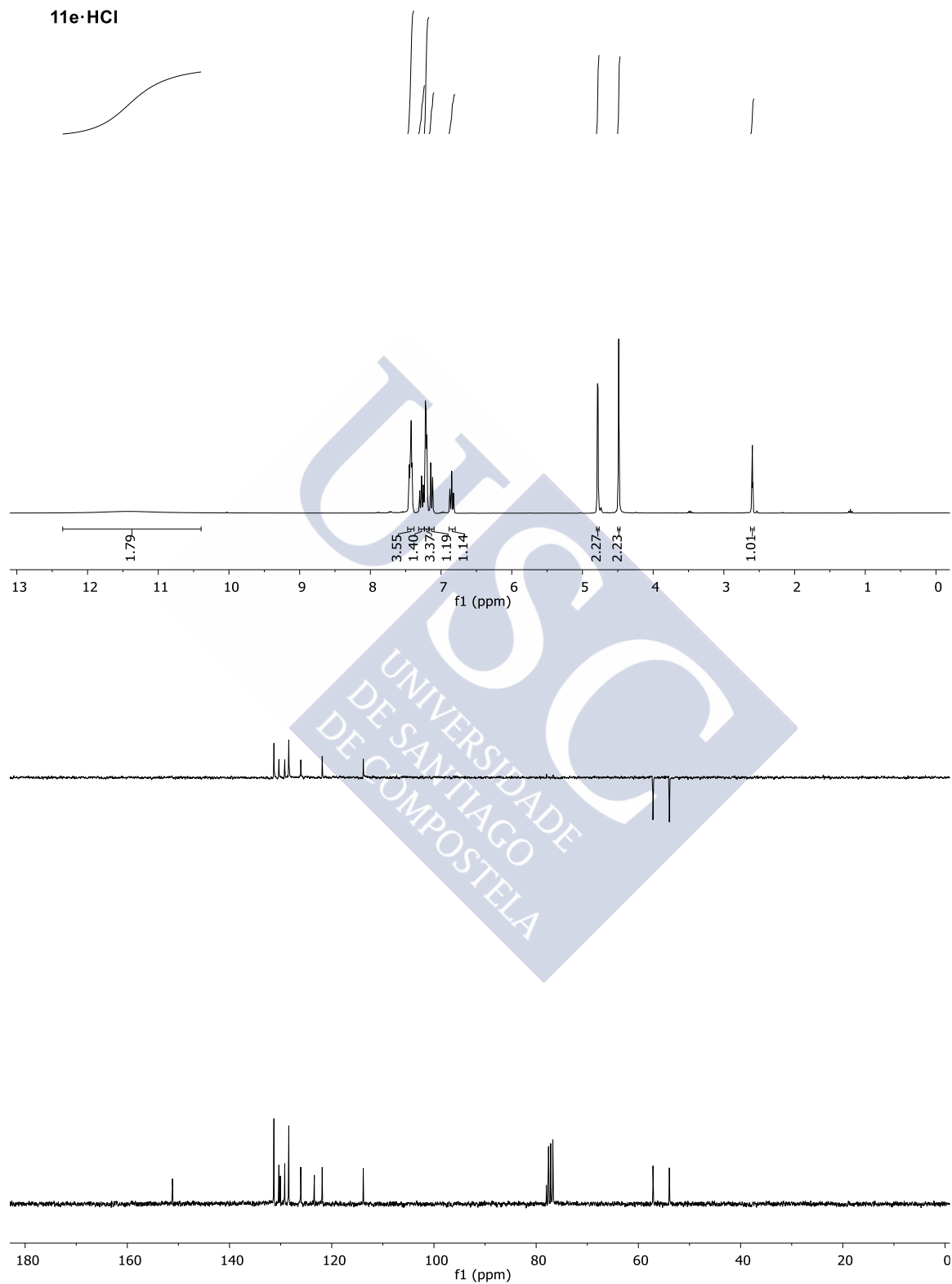
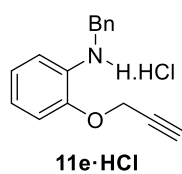


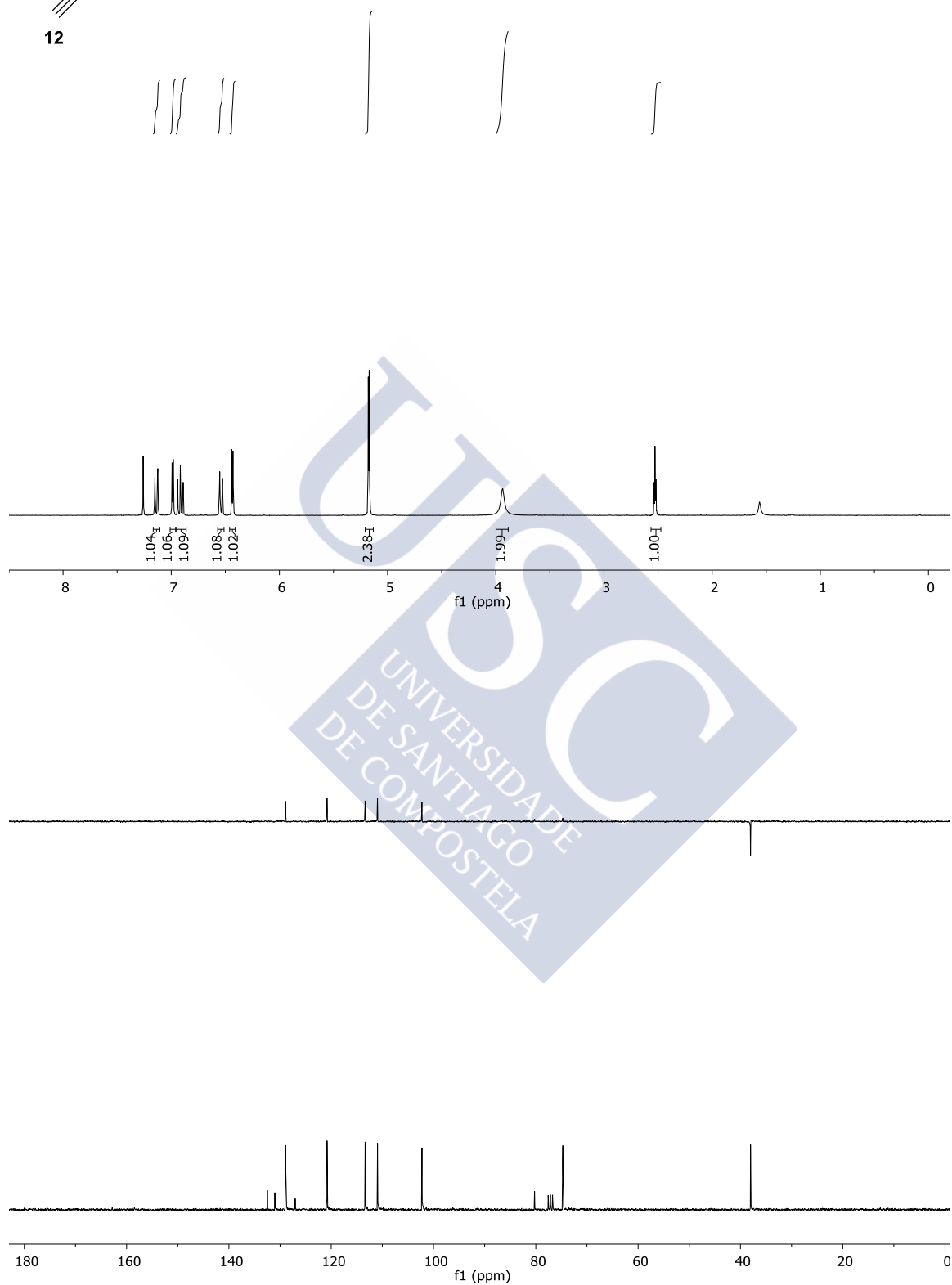
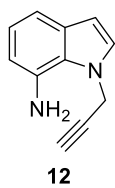


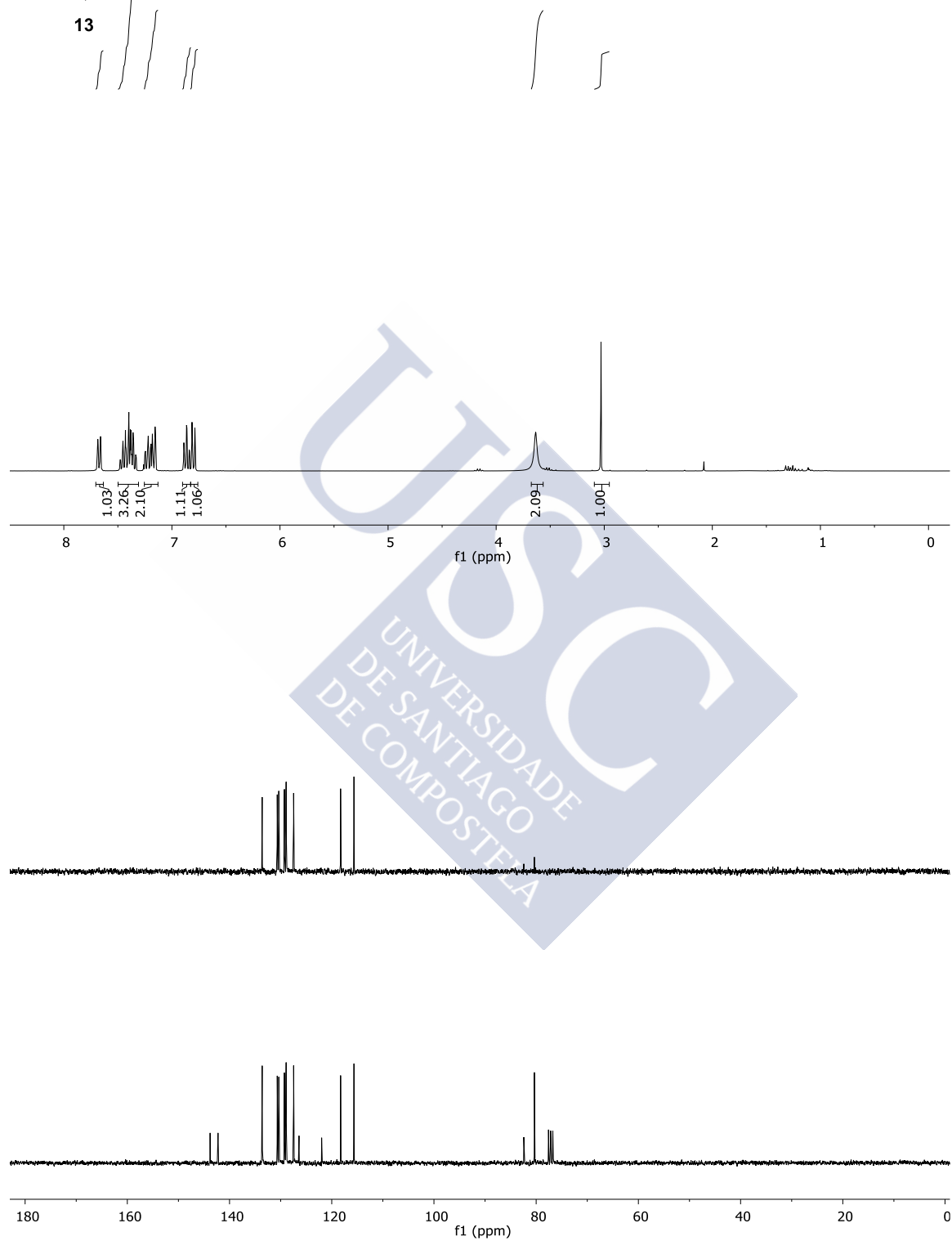
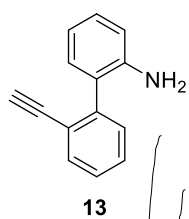


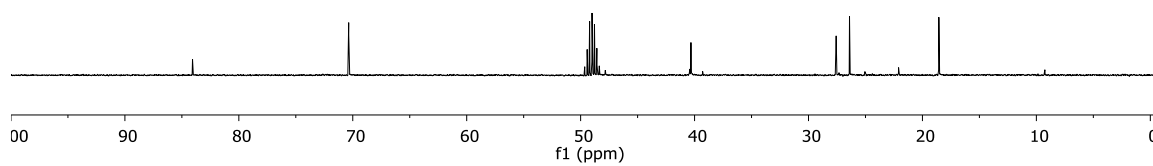
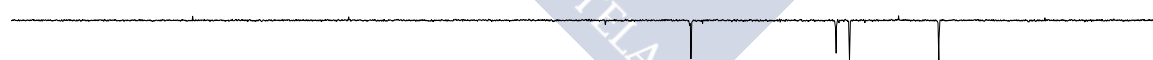
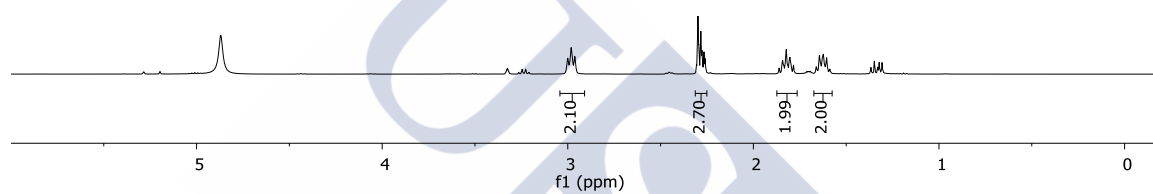
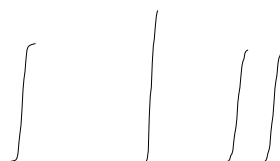
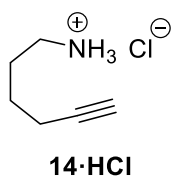


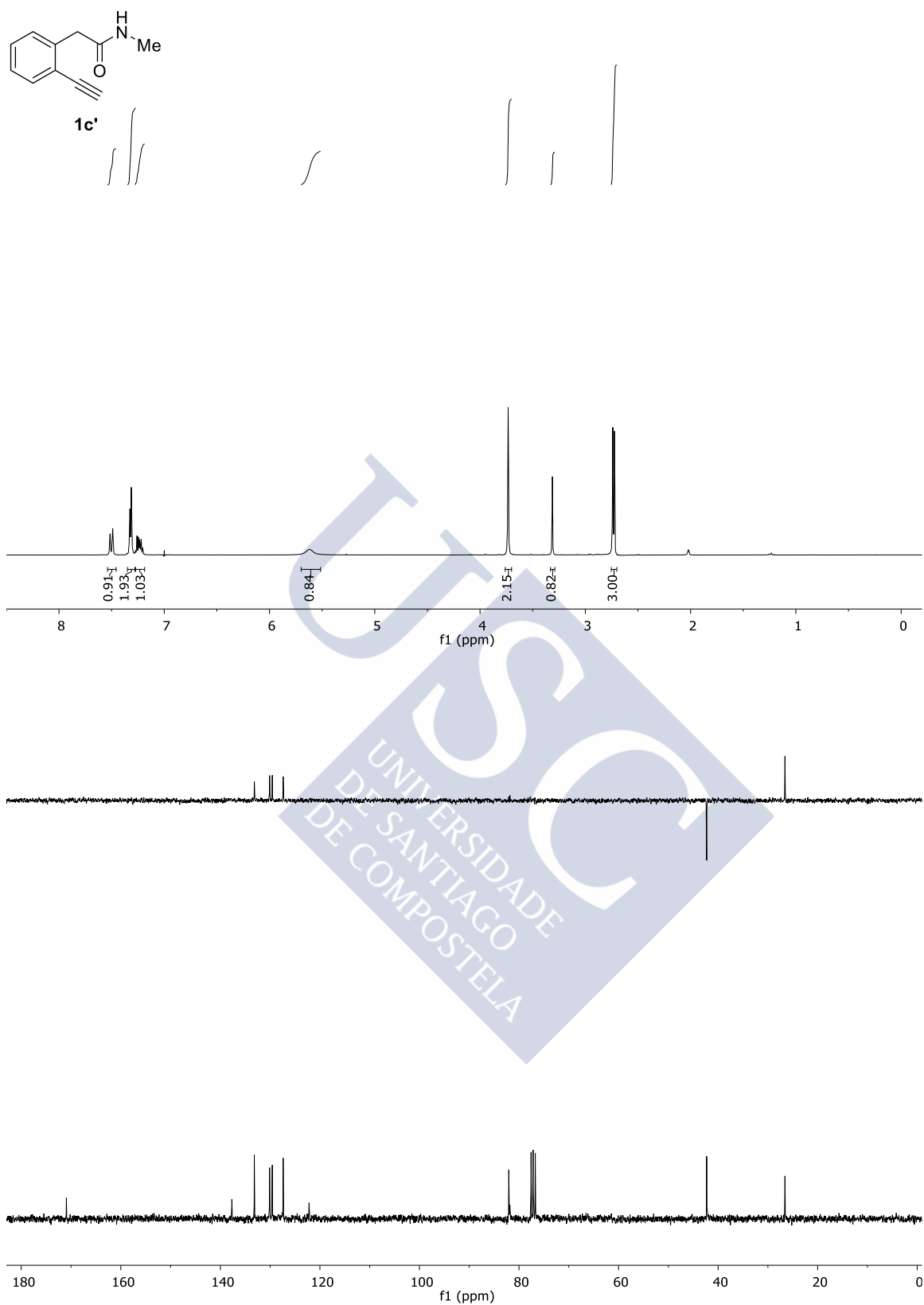
Espectros II: sustancias de partida

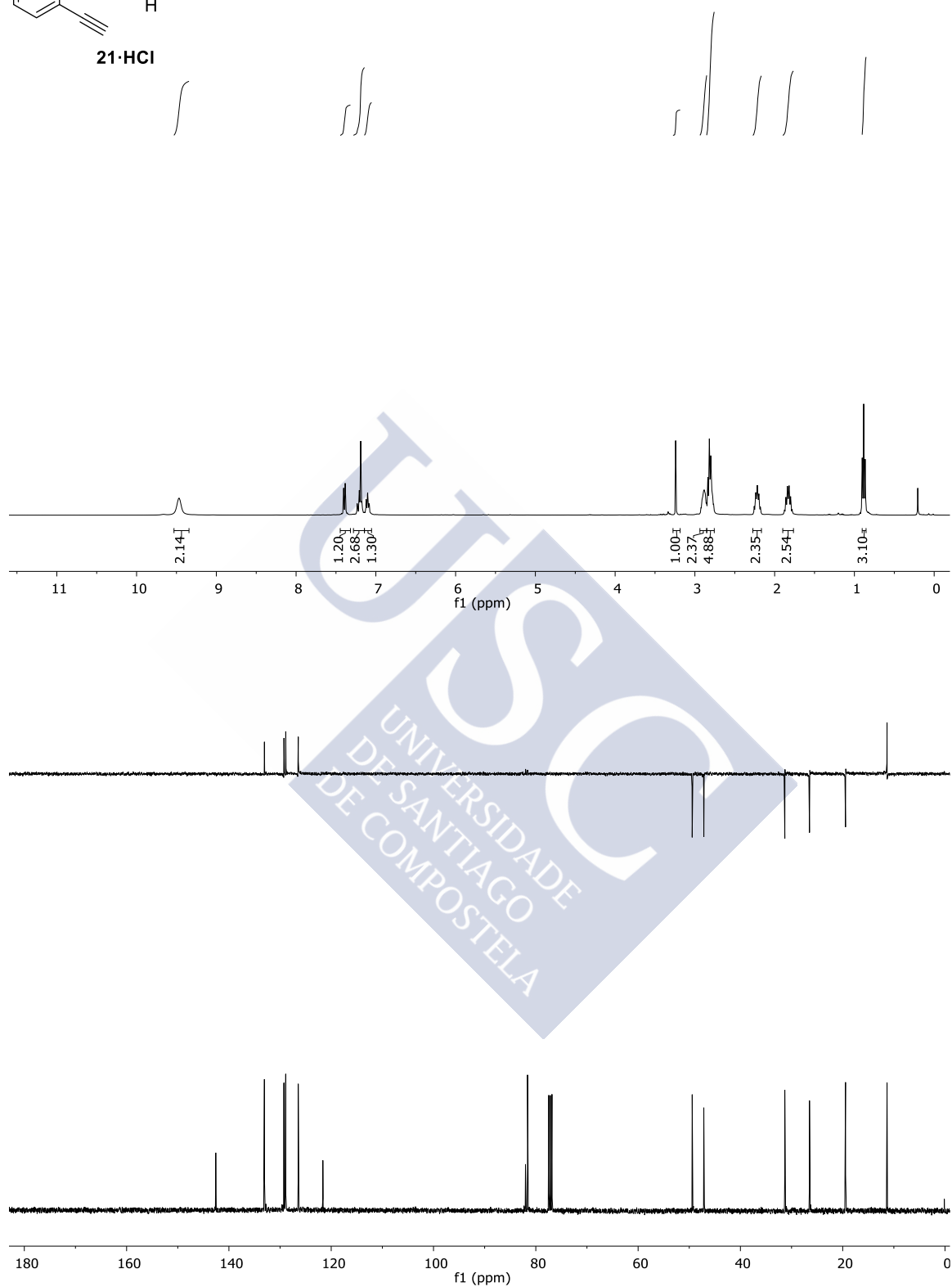
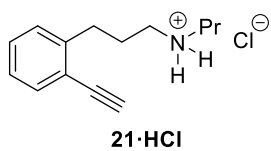


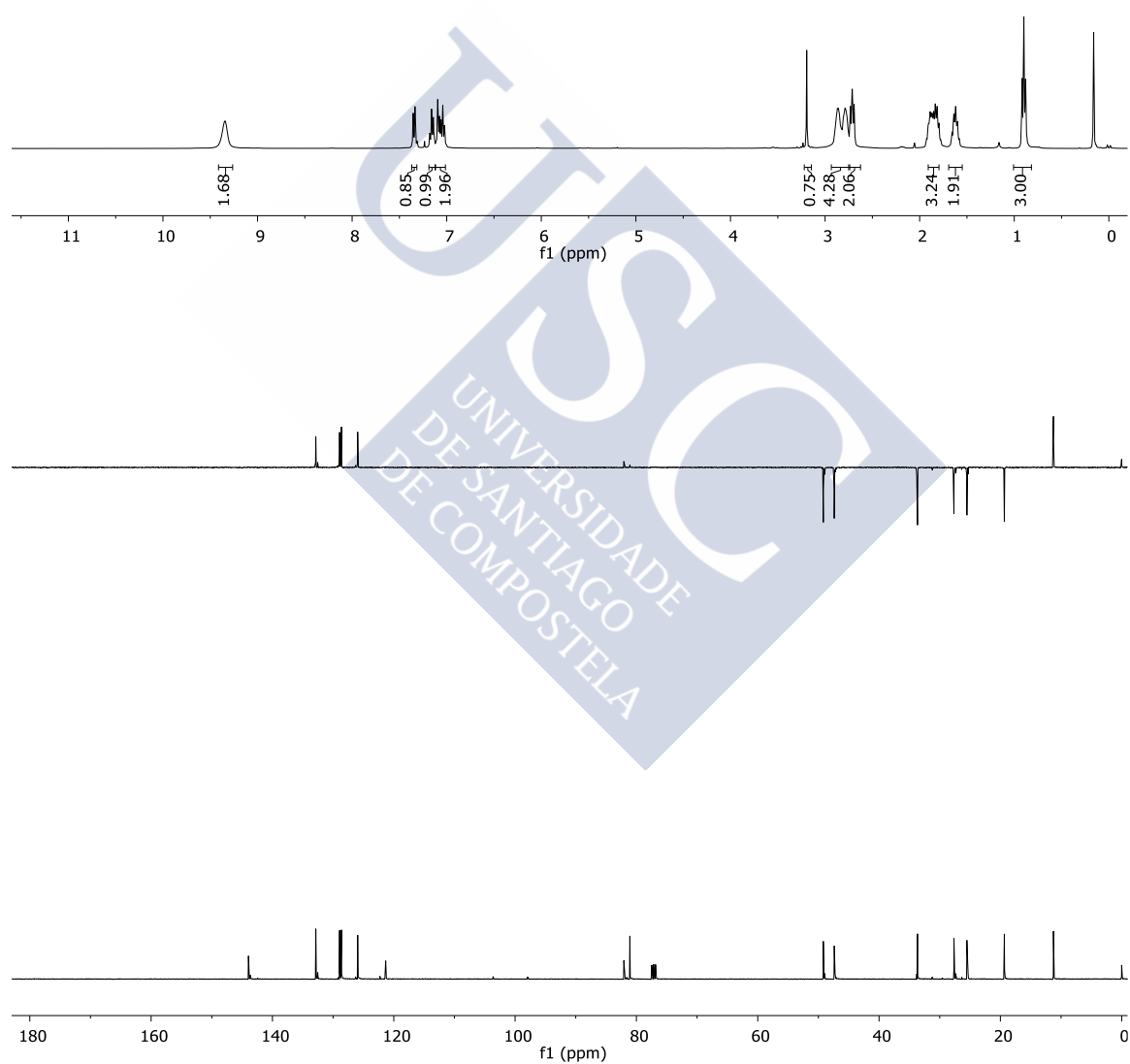
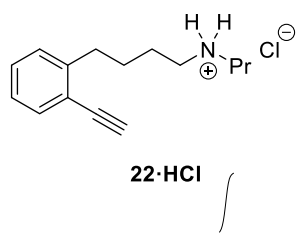


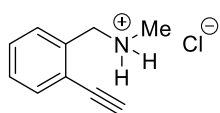




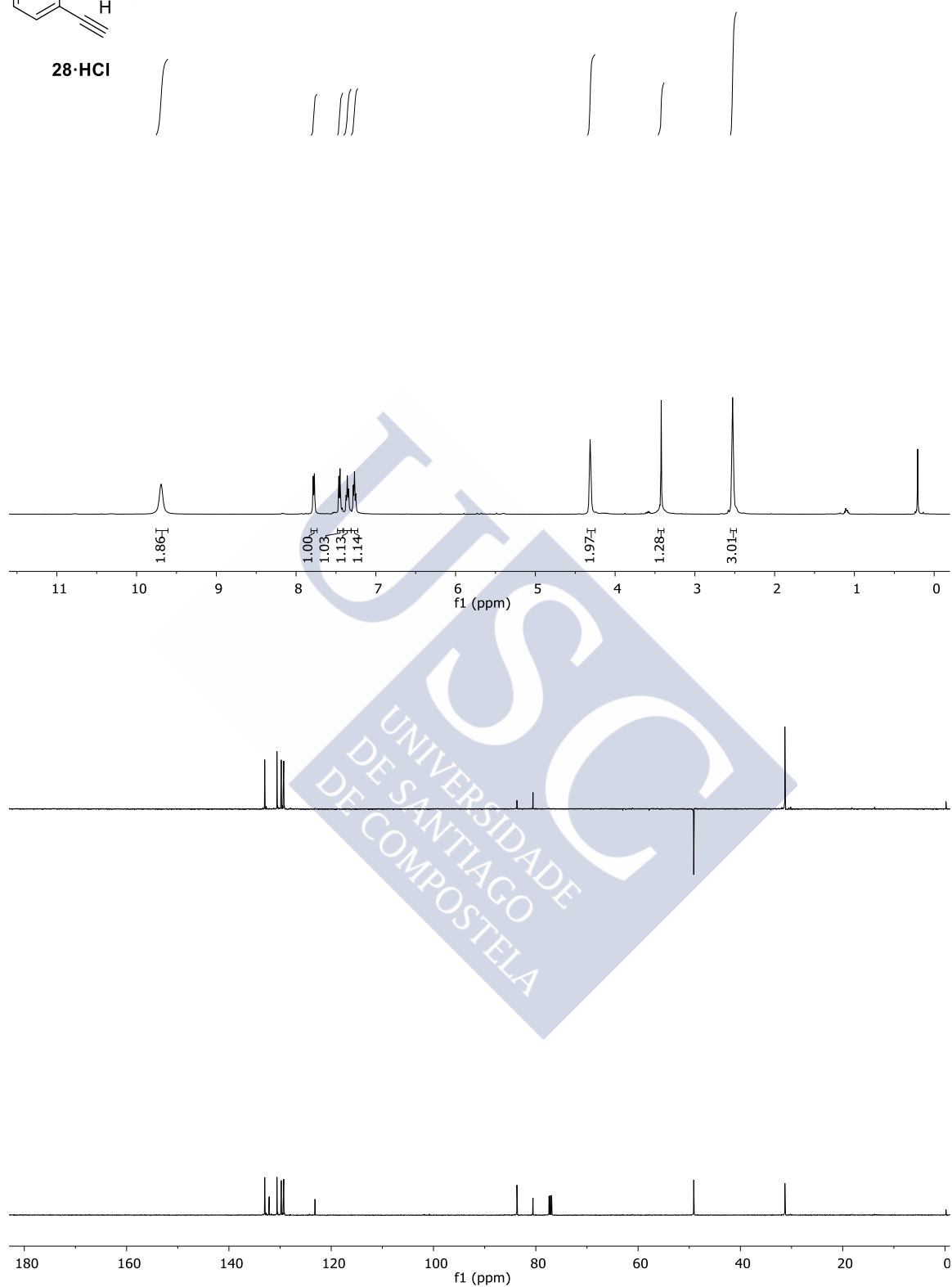


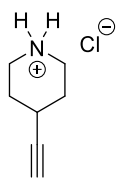




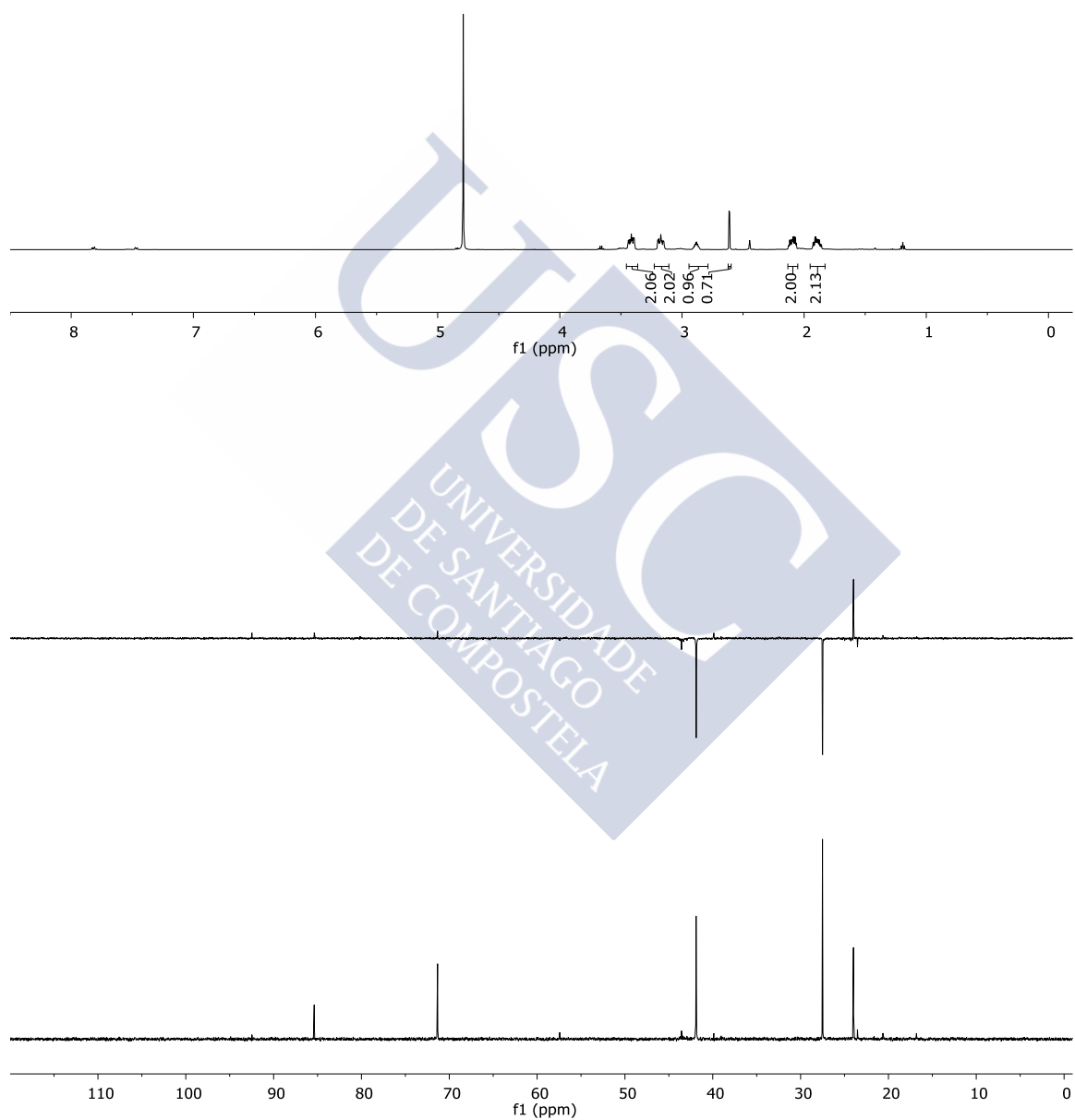
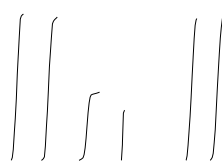


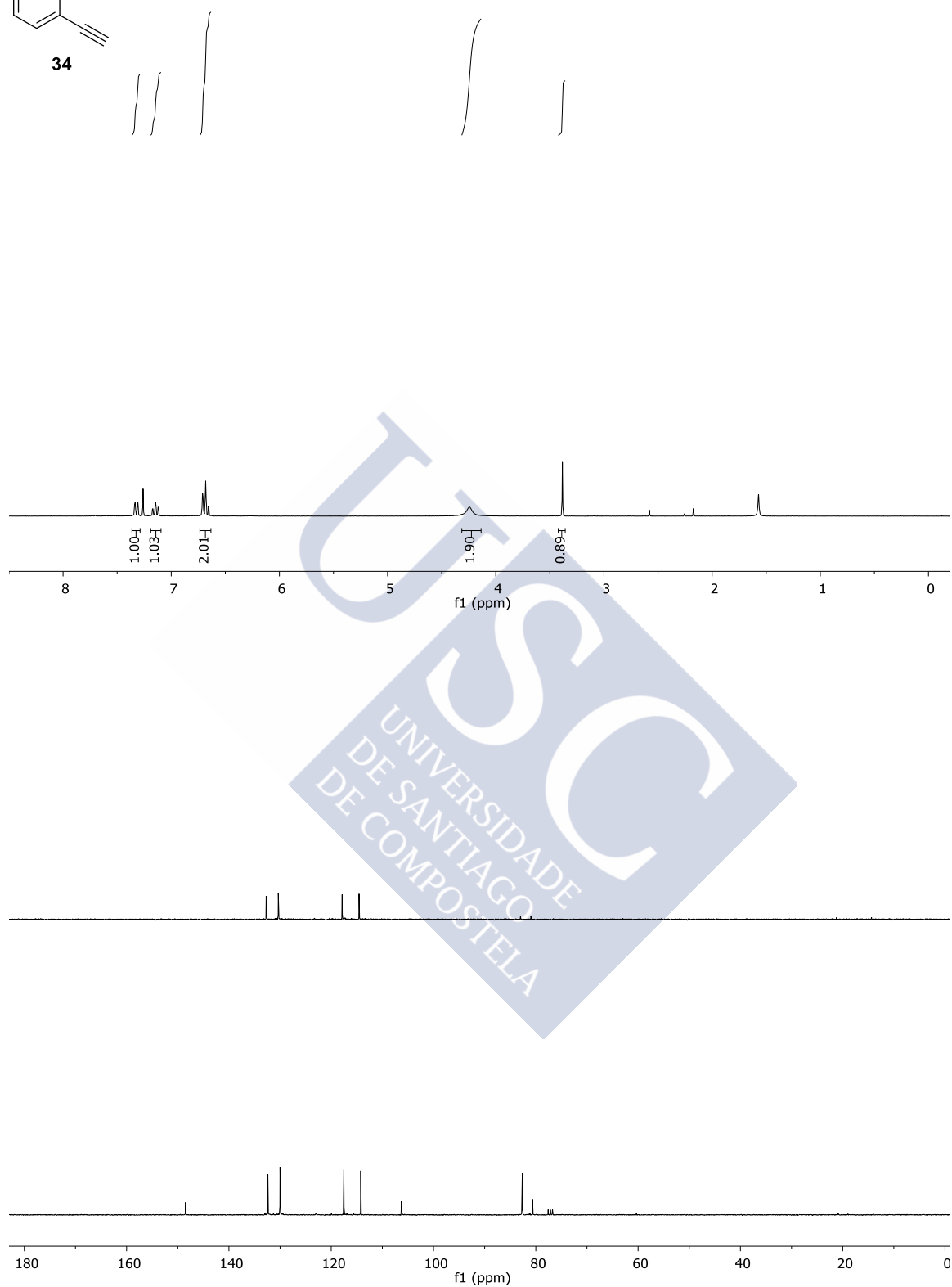
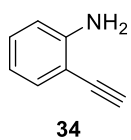
28-HCl

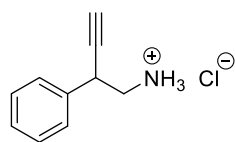




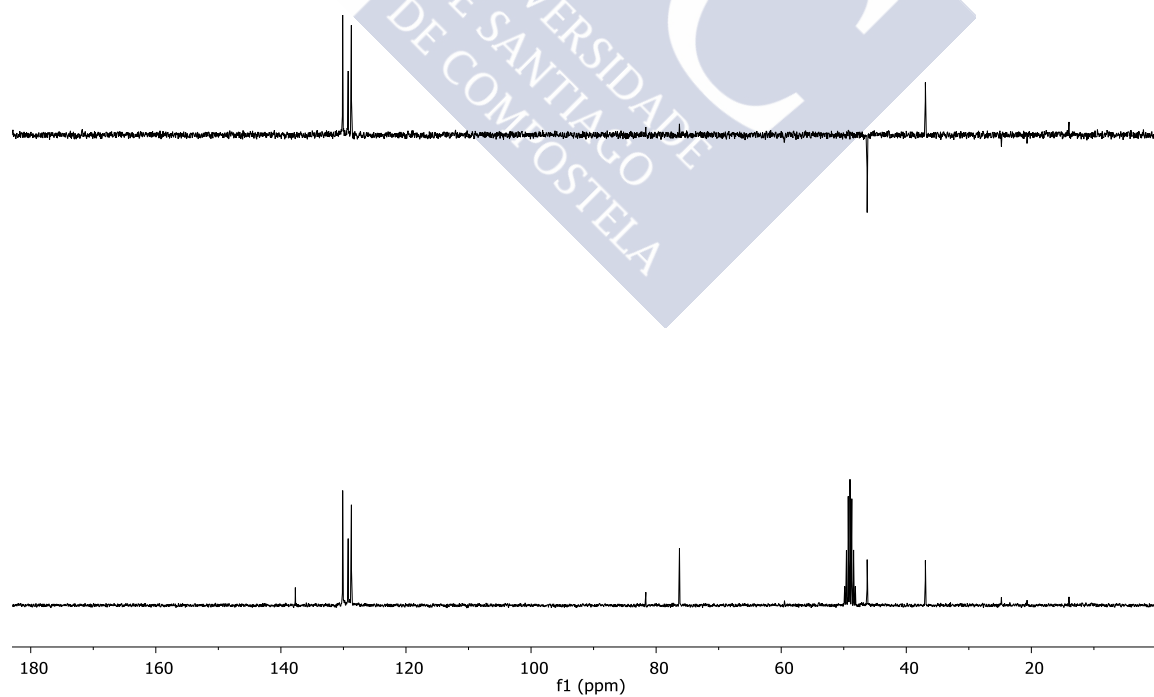
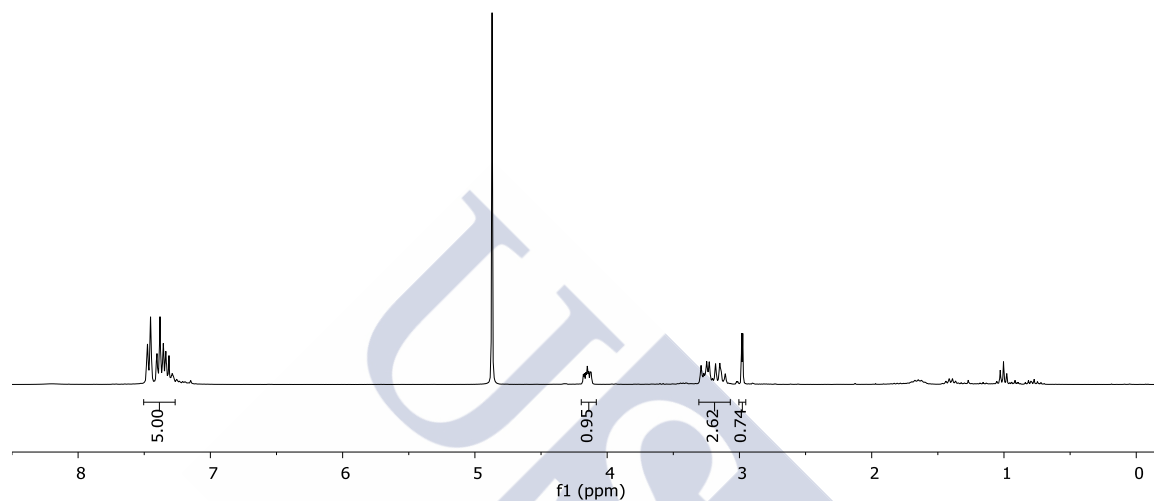
29-HCl



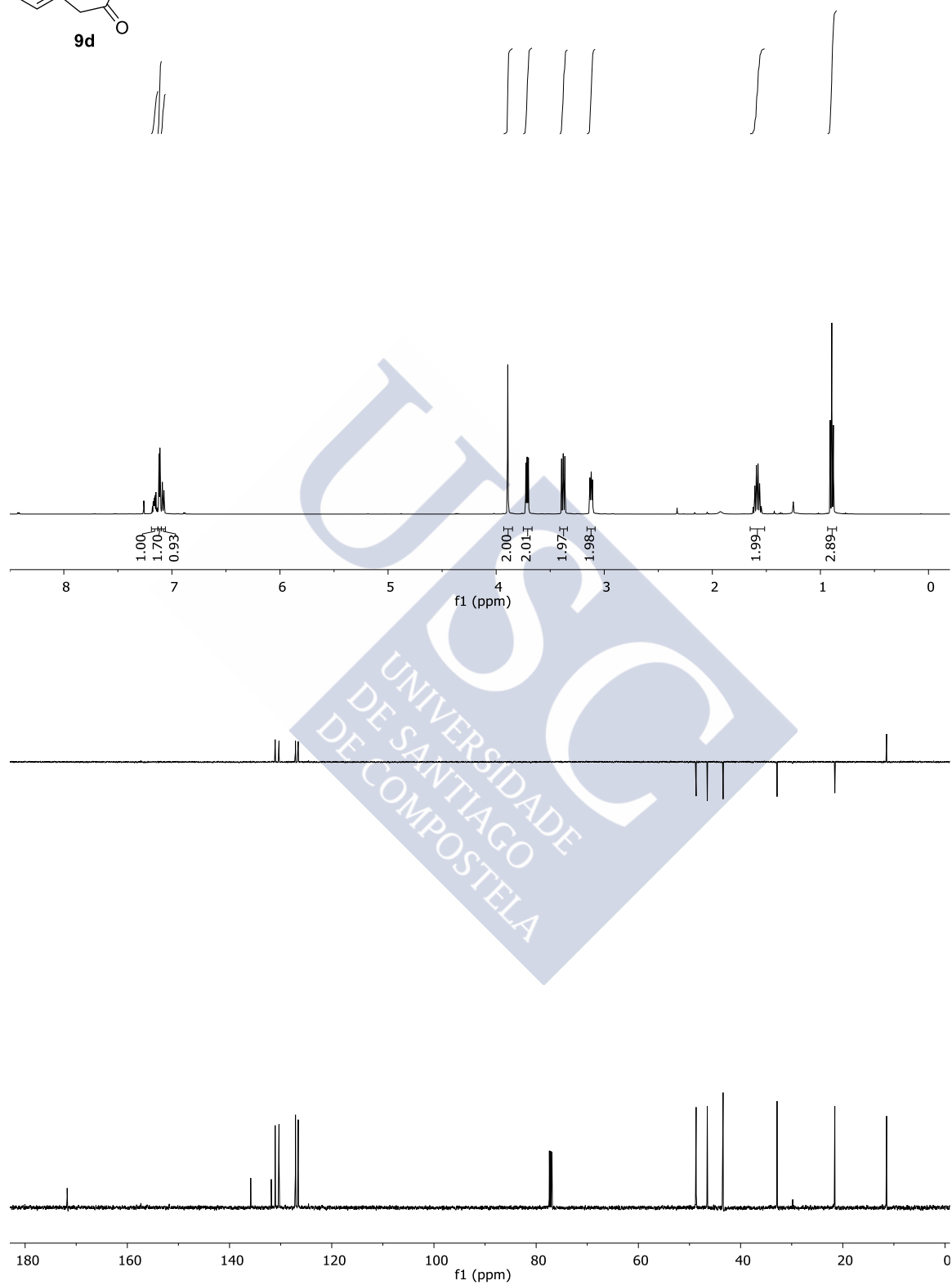
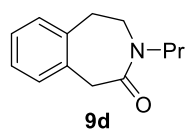


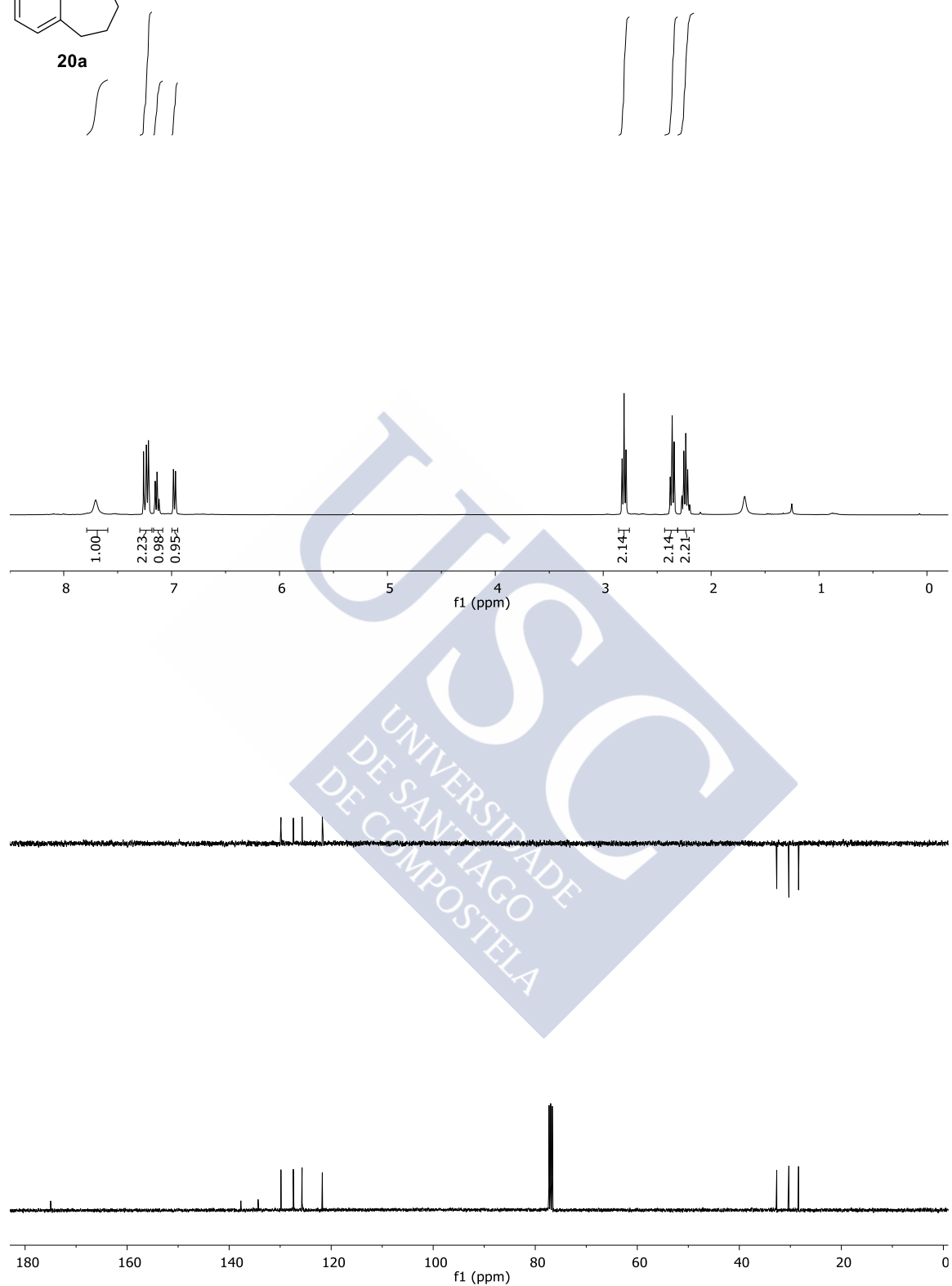
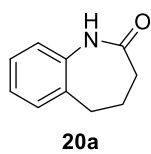


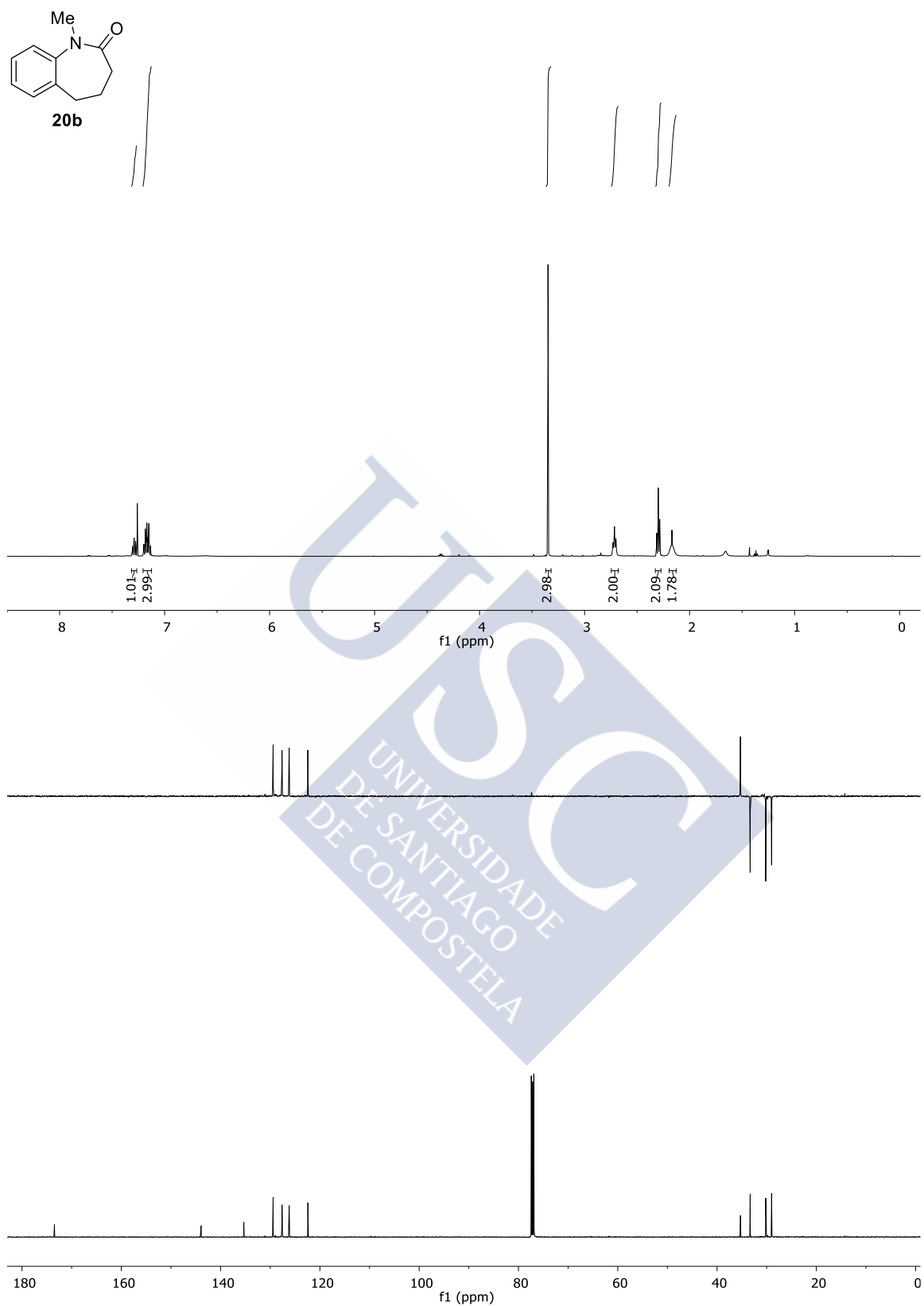
36-HCl

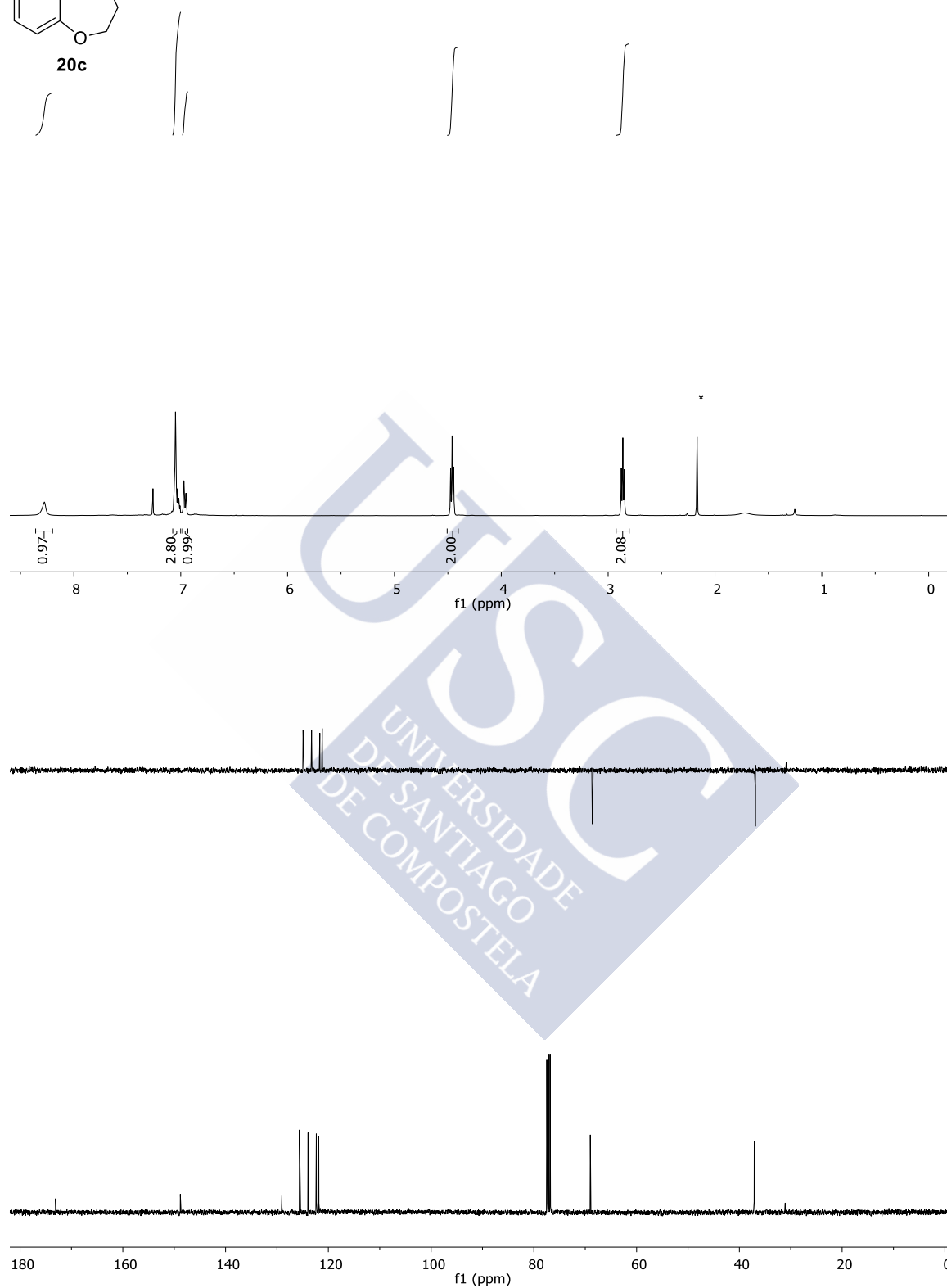
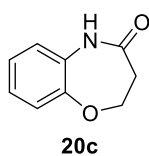


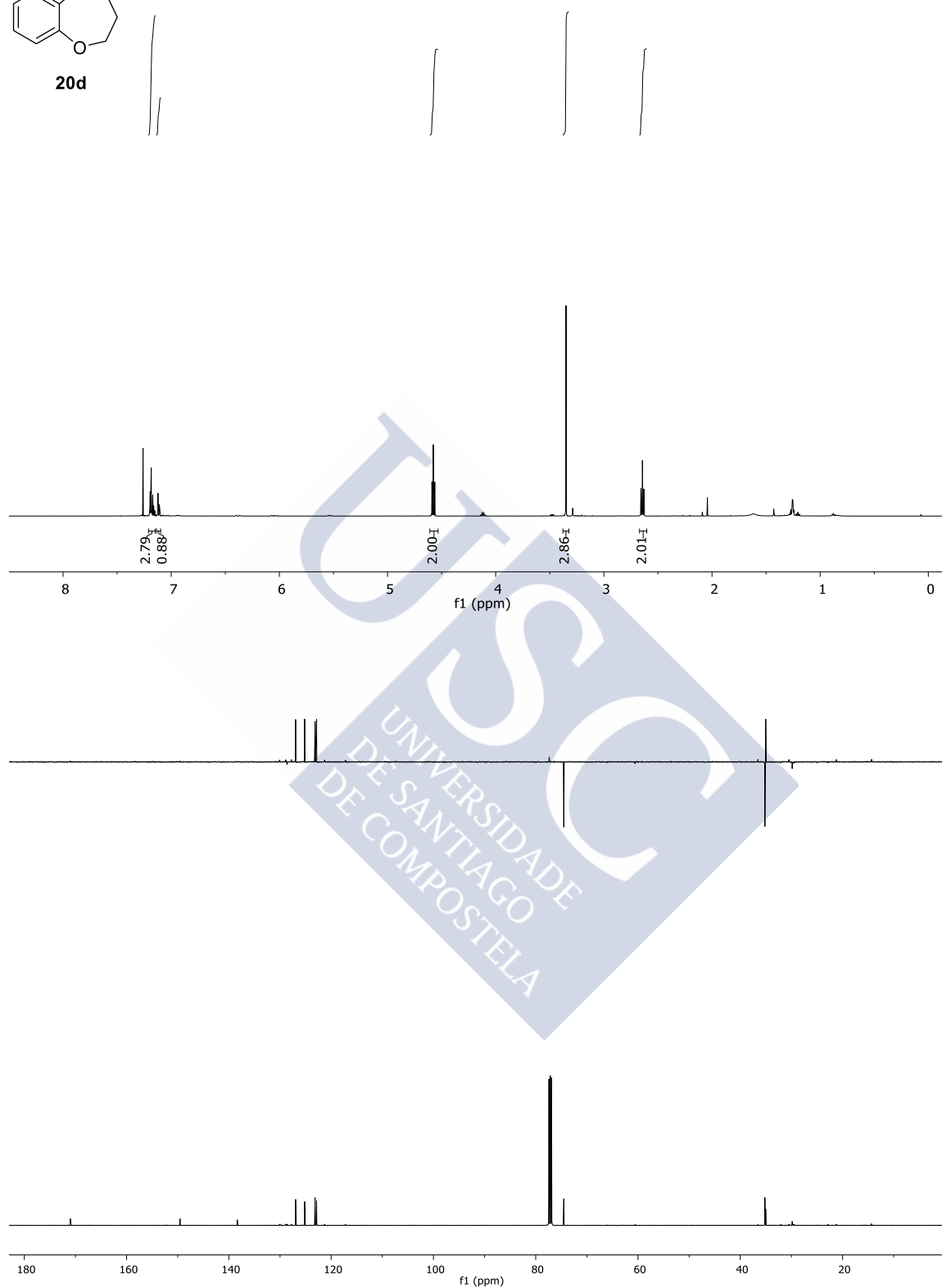
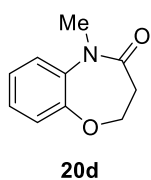
Productos de ciclación oxidante

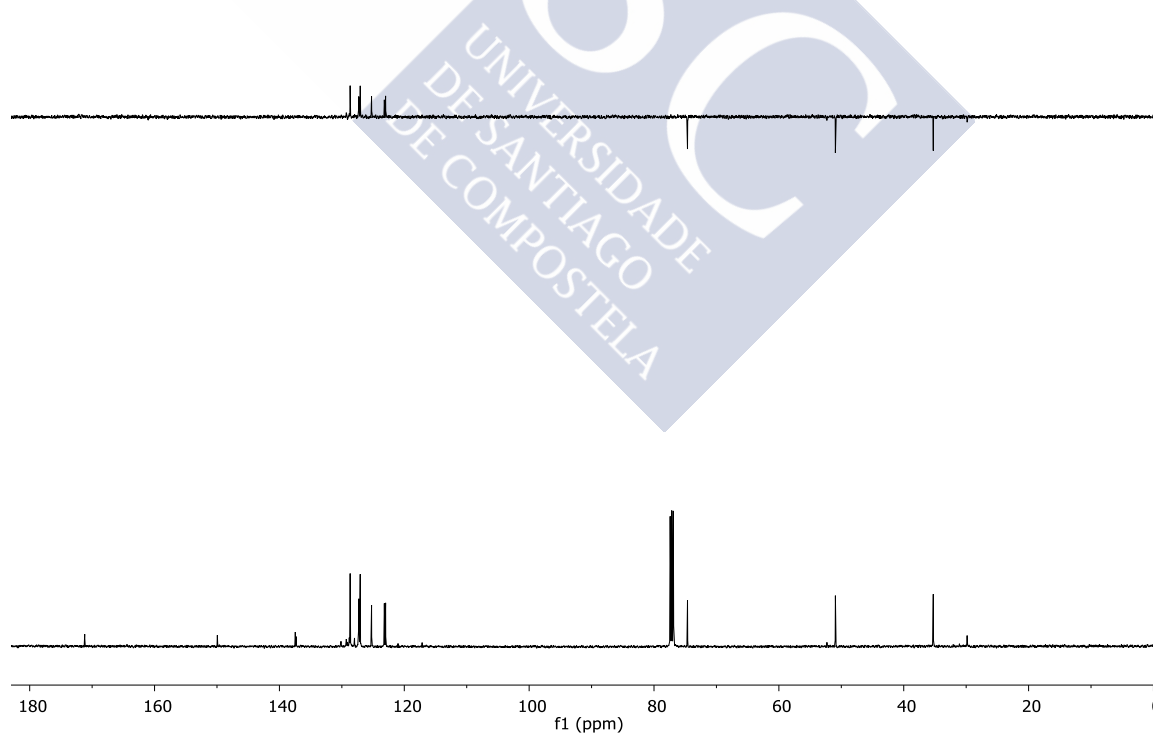
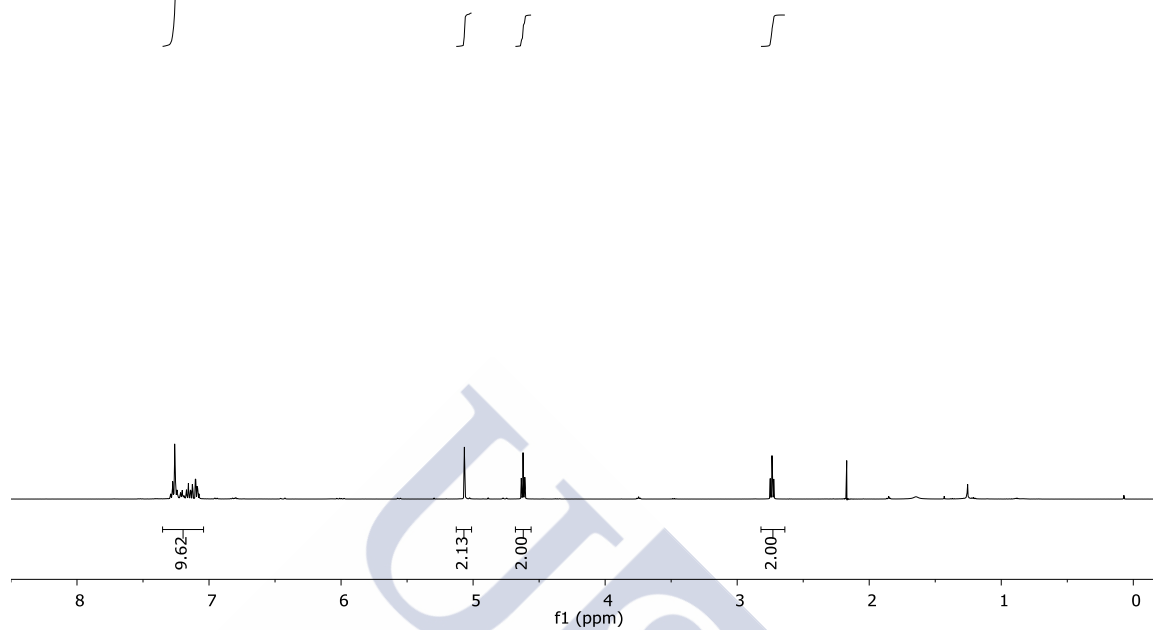
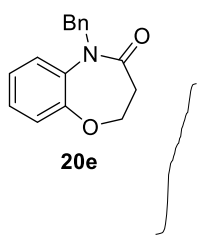


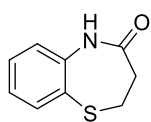




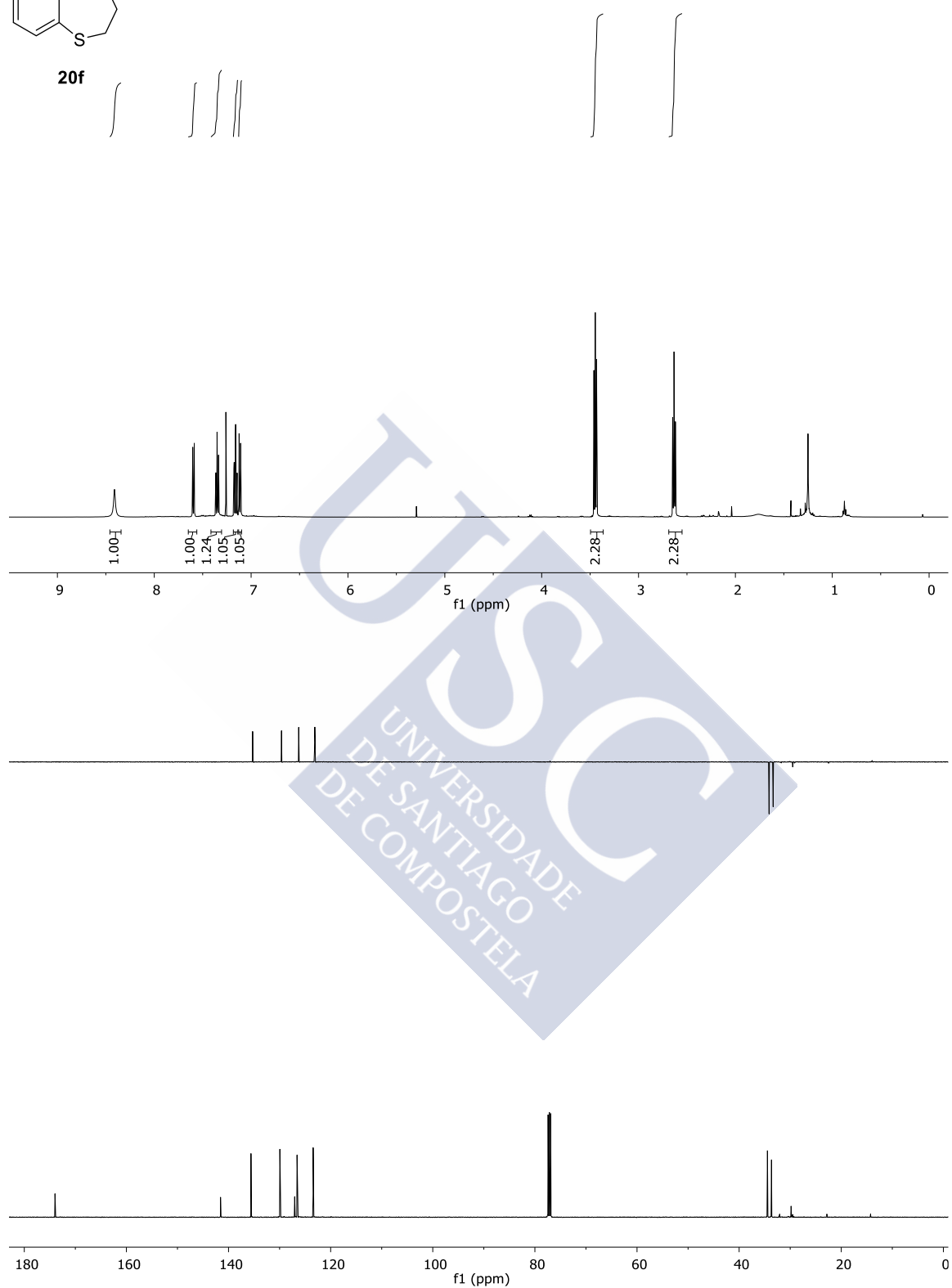


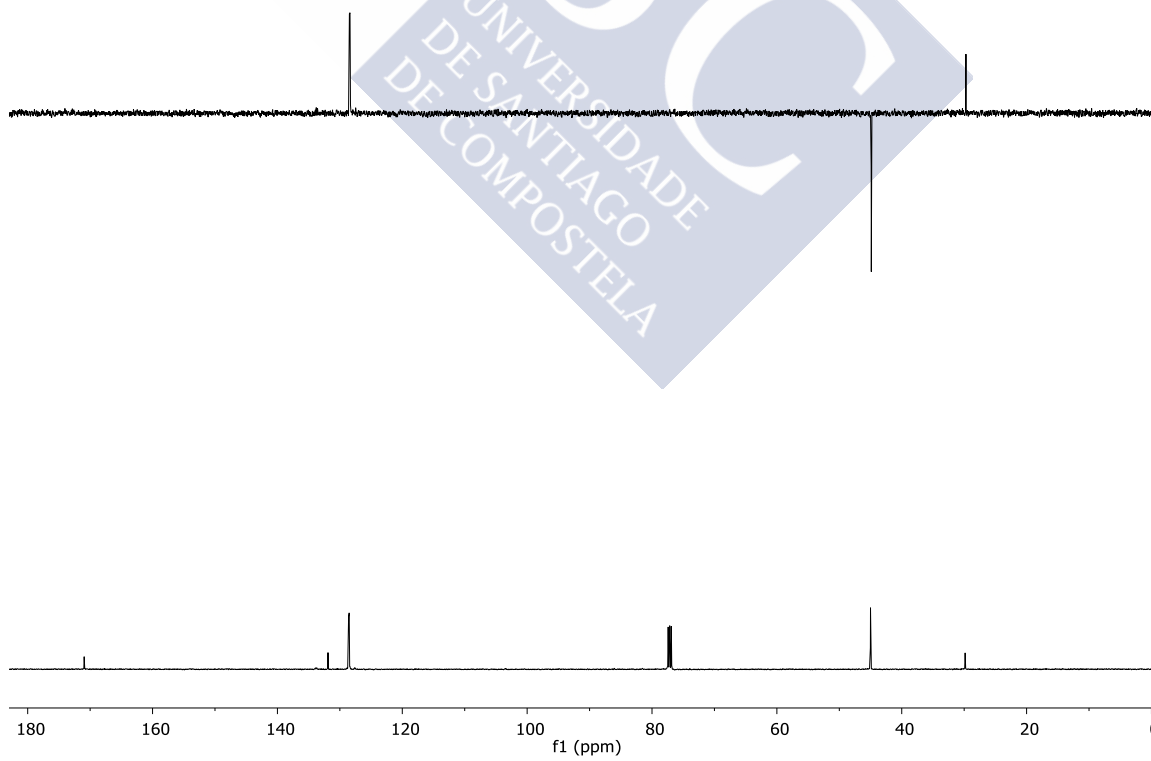
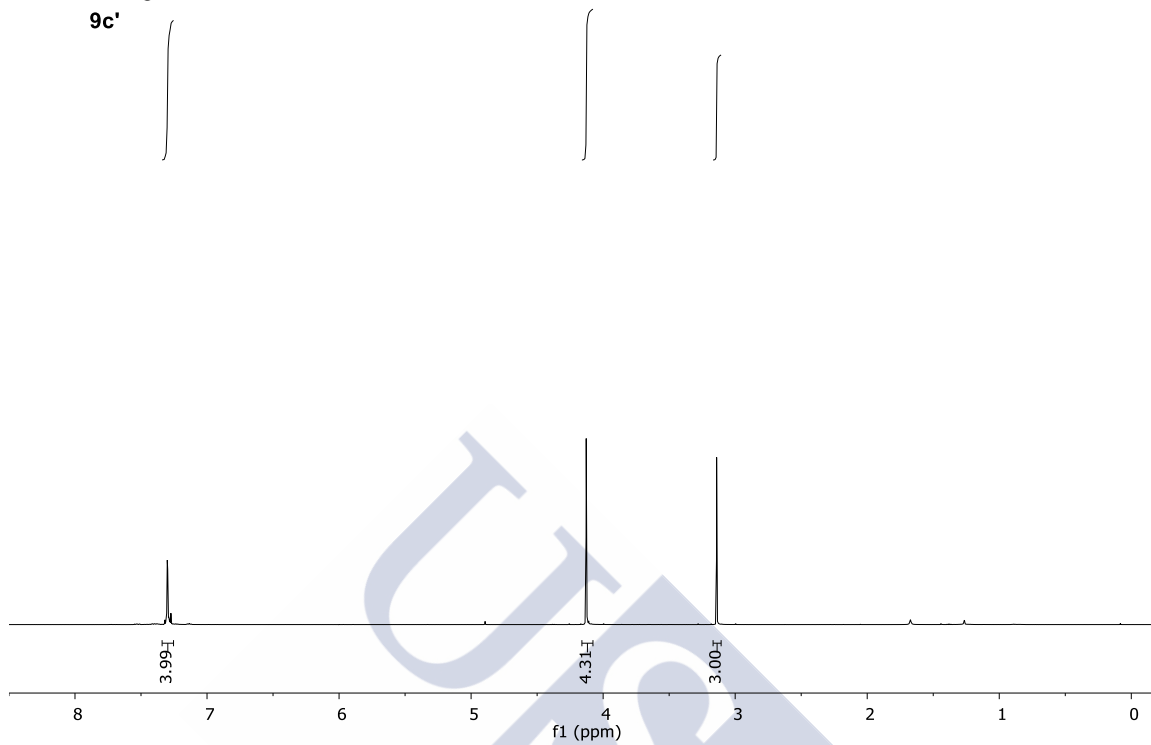
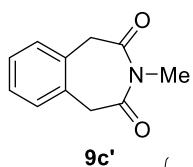


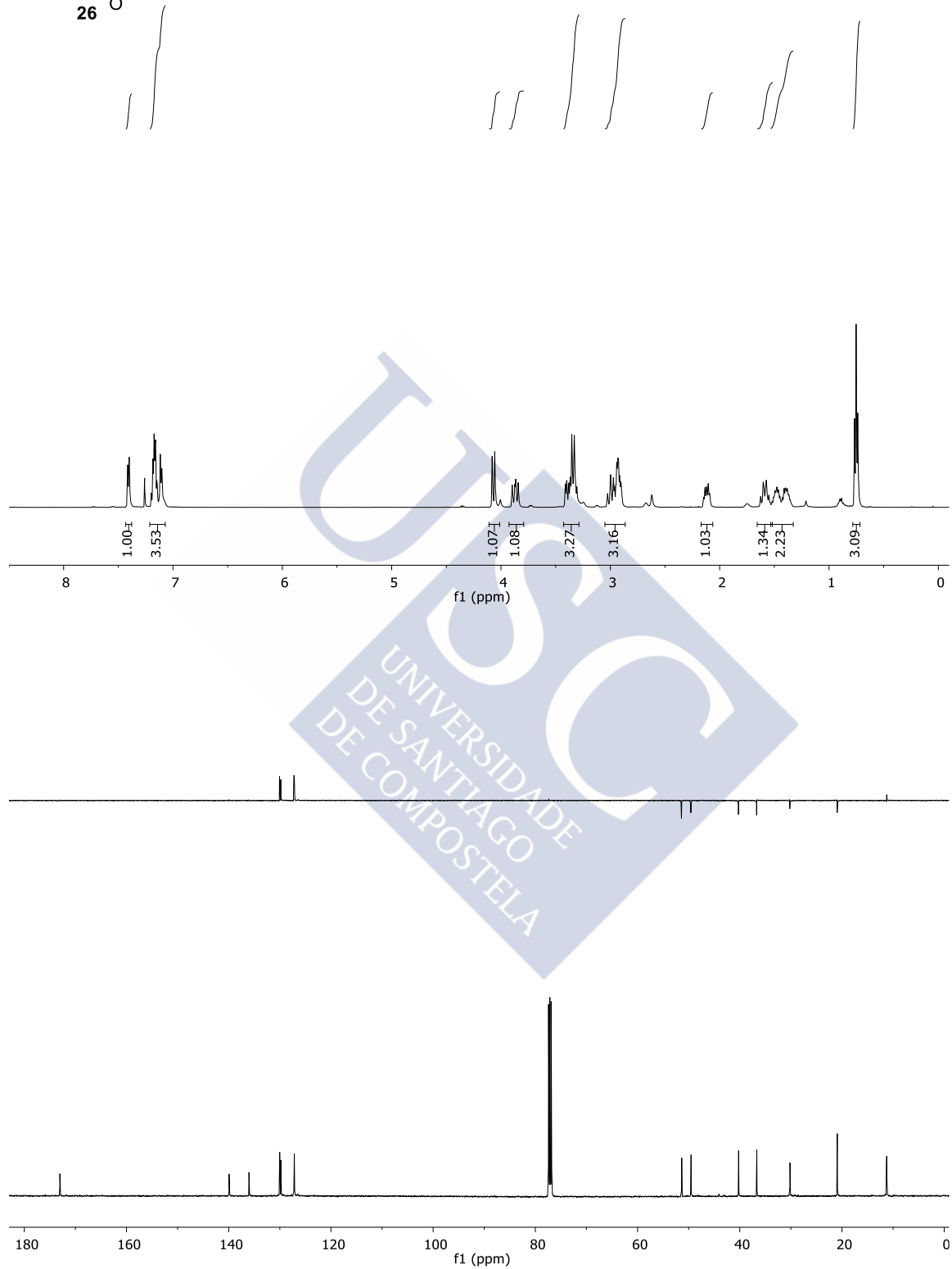
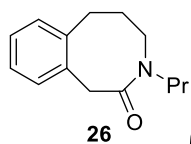




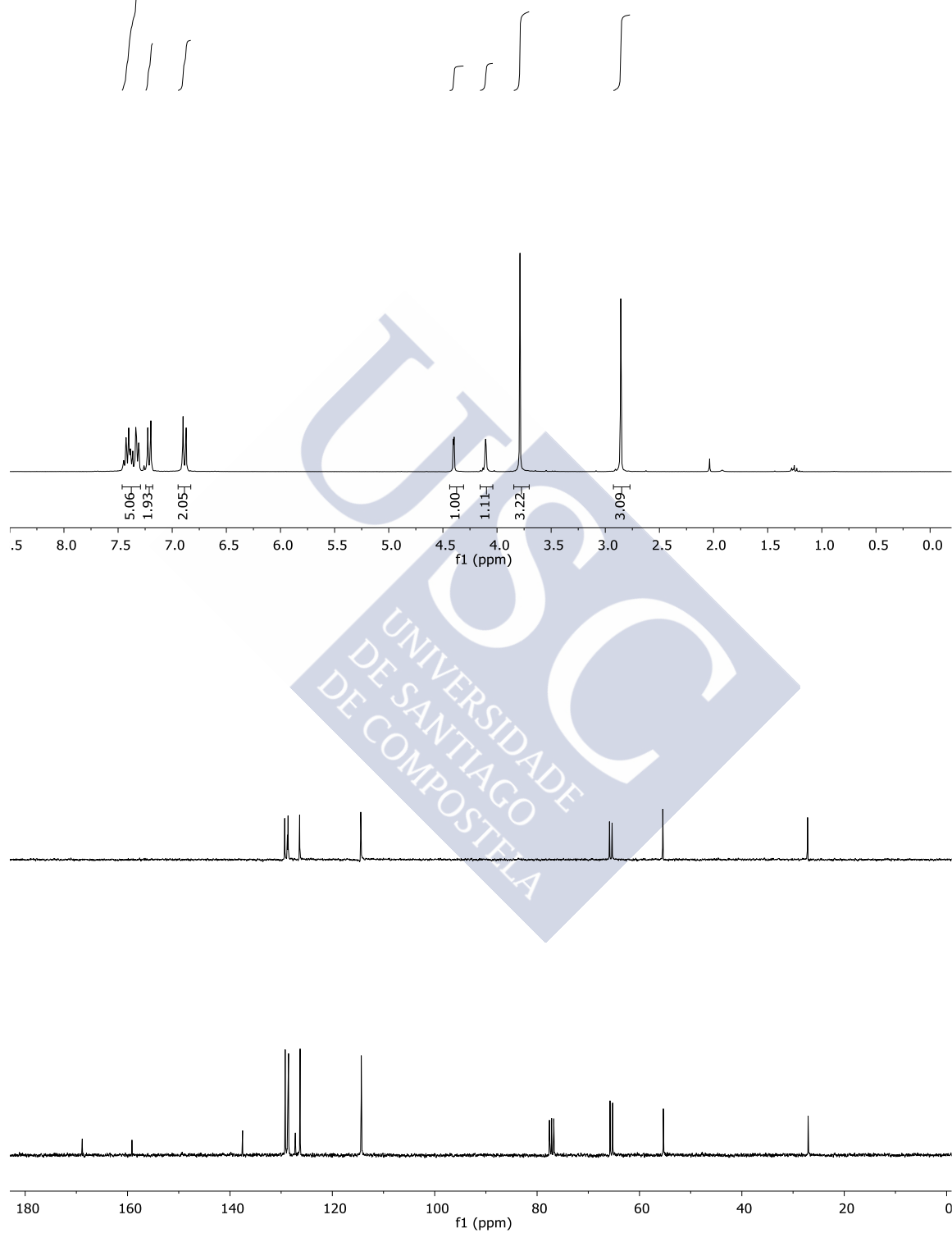
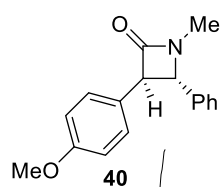
20f



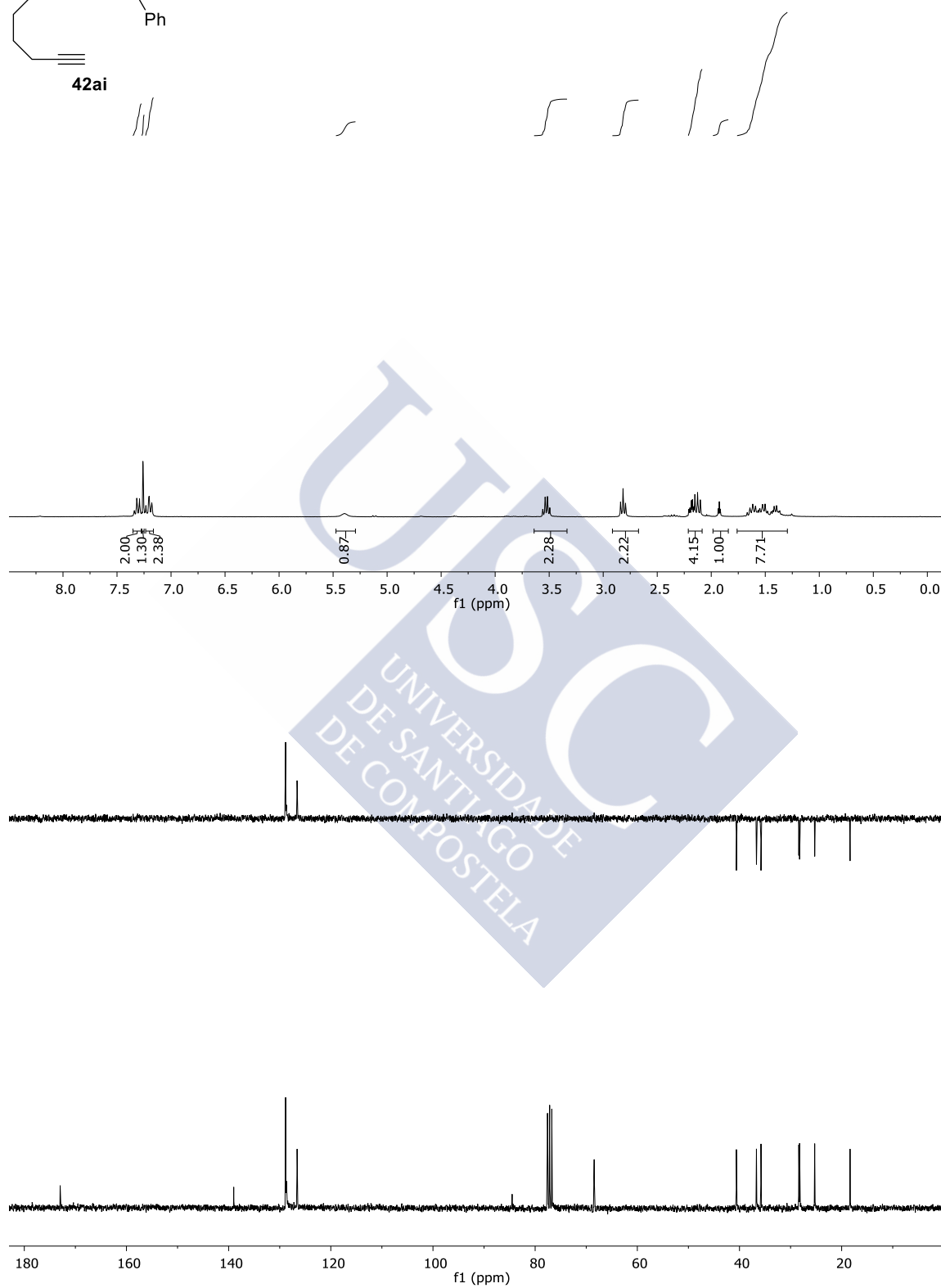
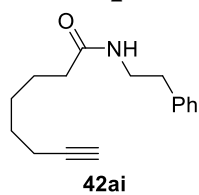




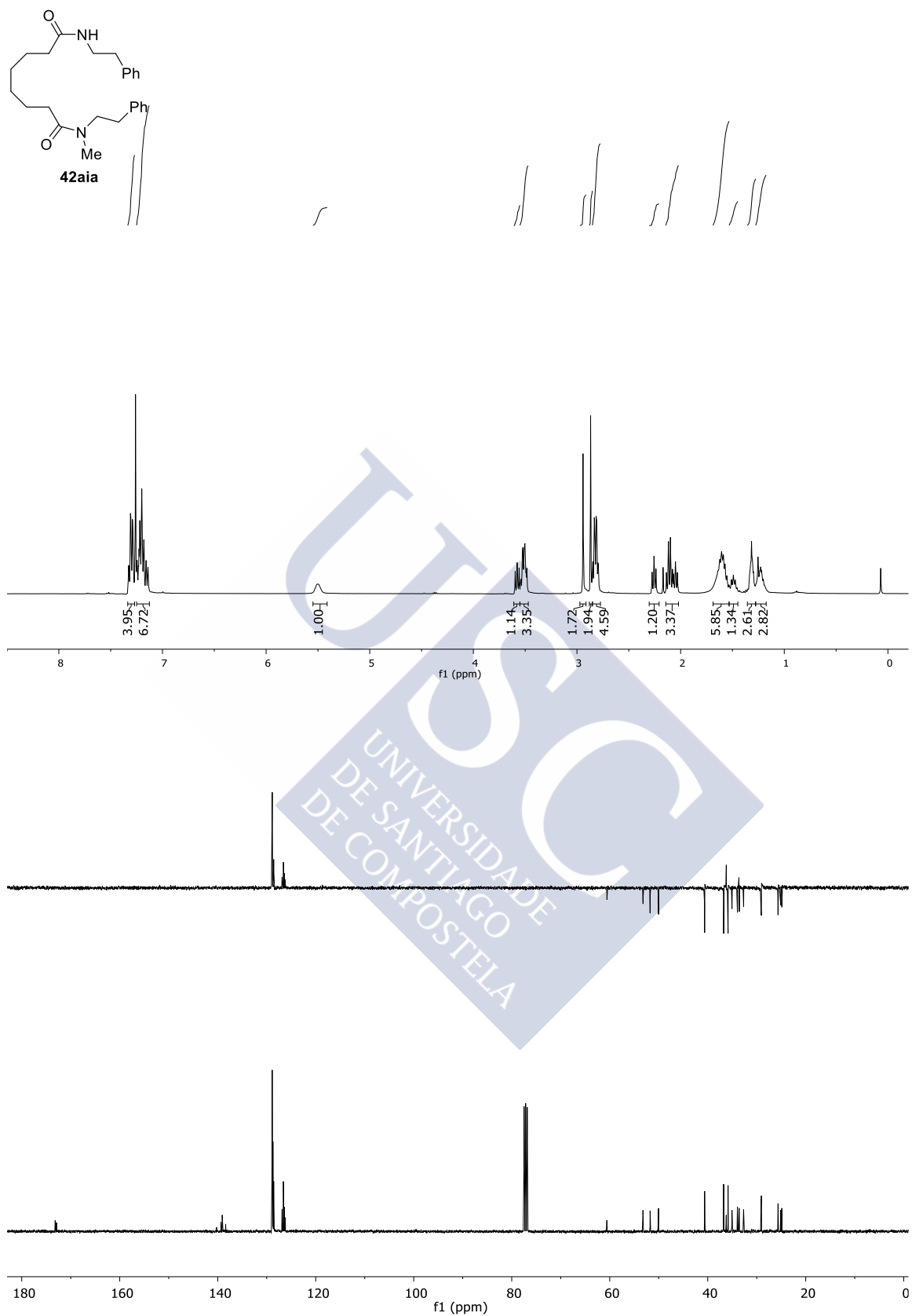
Espectros II: lactamas

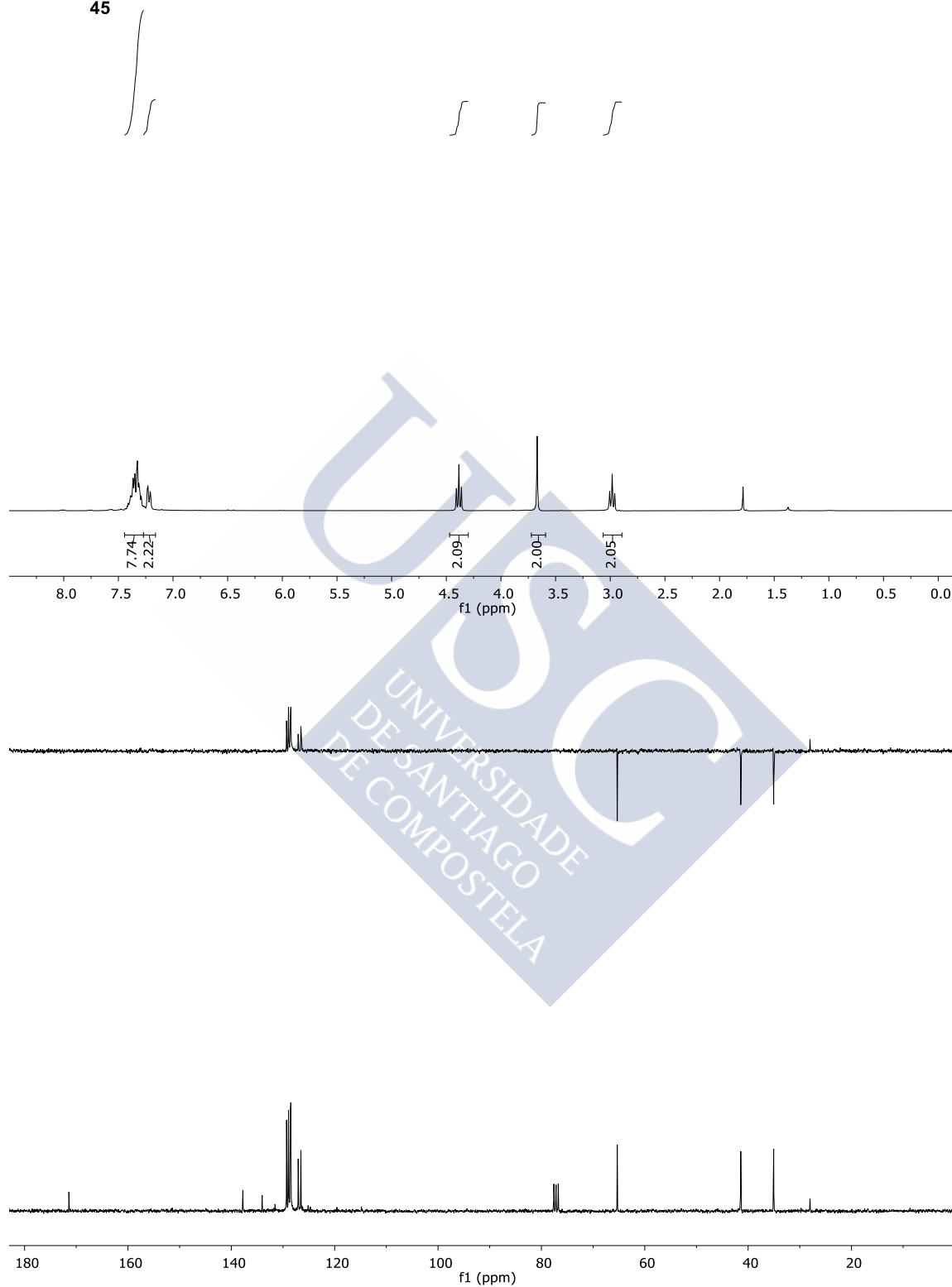
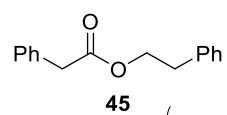


Otros productos de amidación oxidante

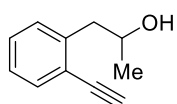


Espectros II: otros productos de amidación oxidante

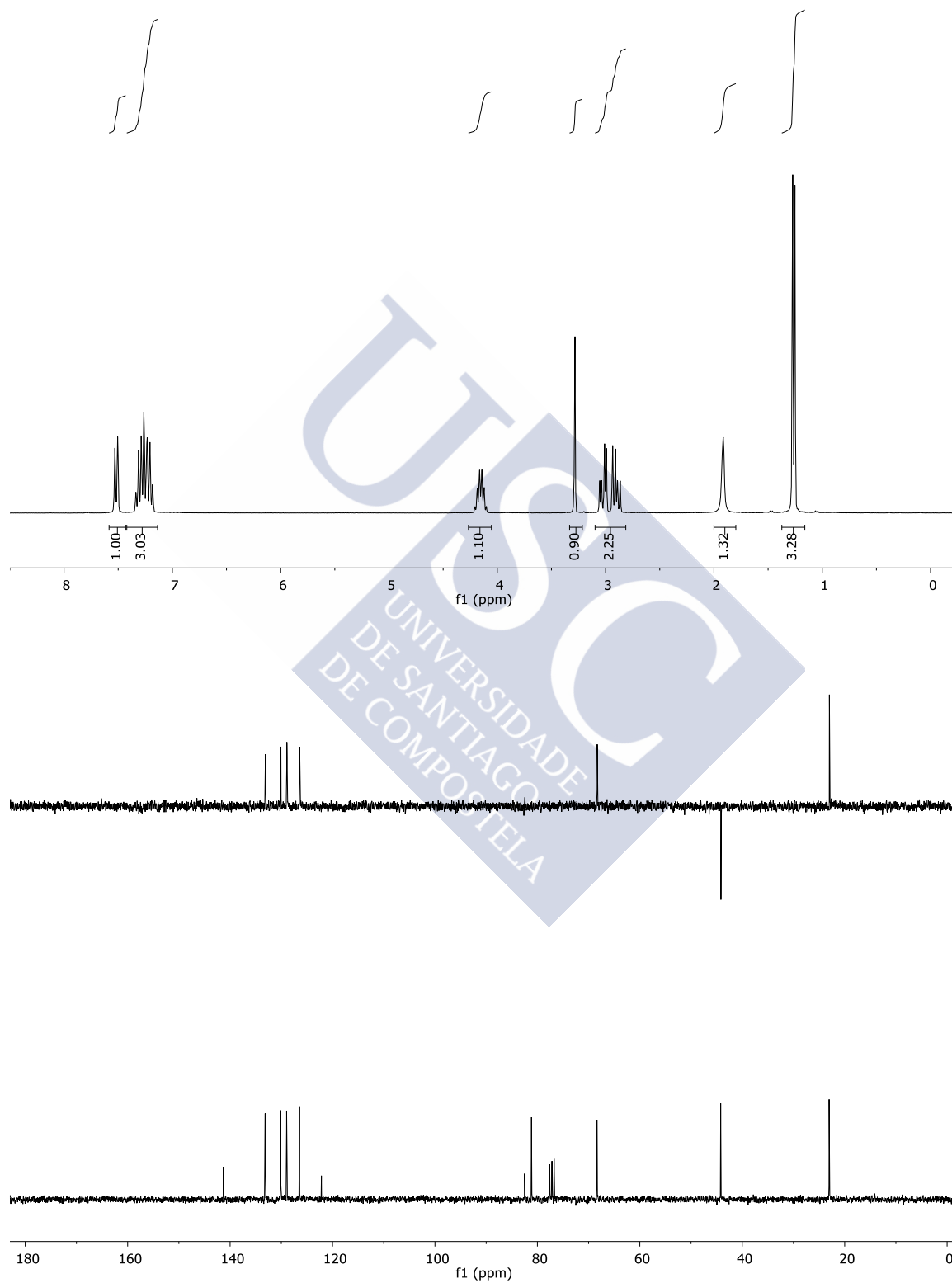


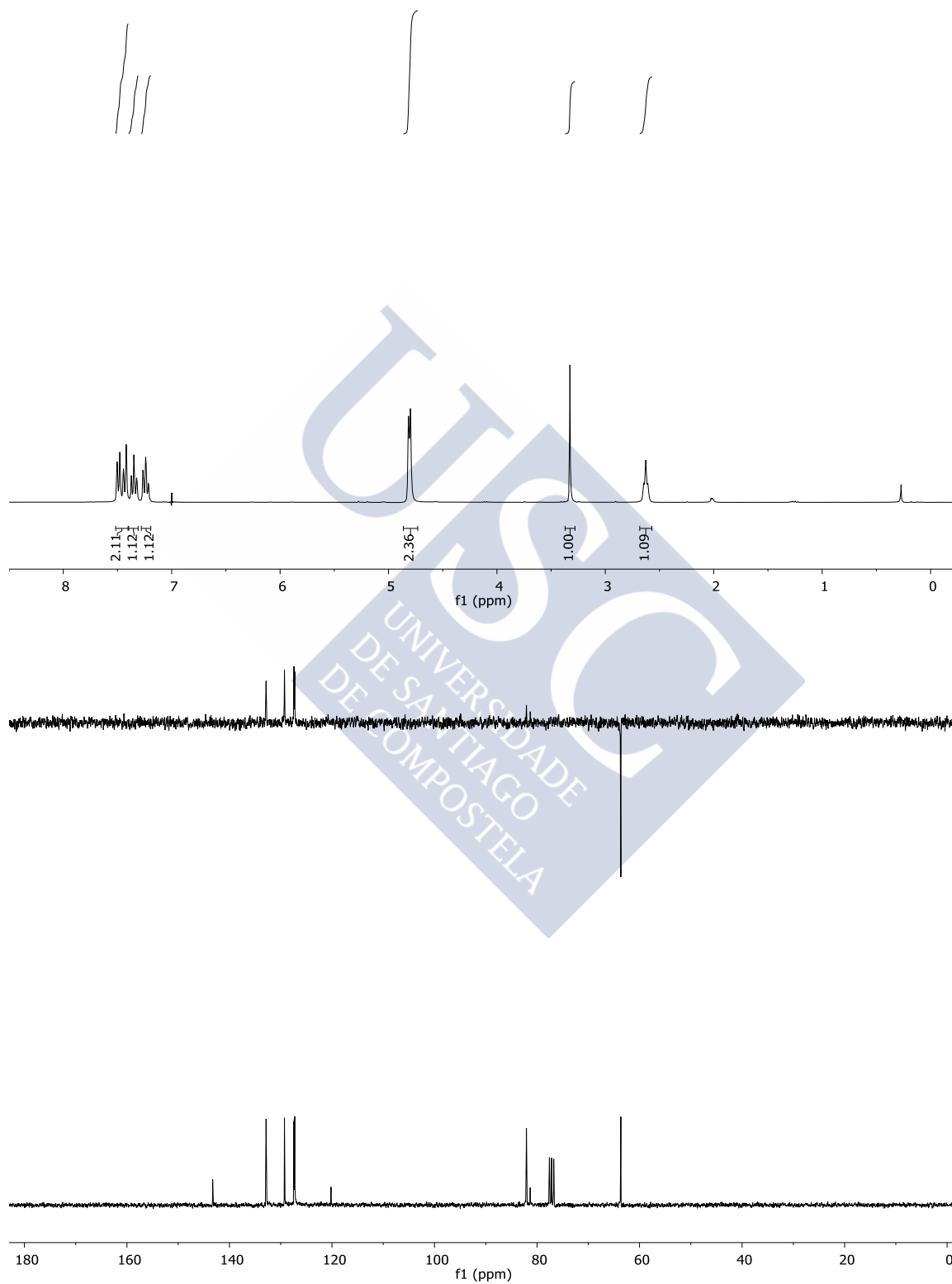
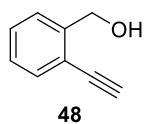


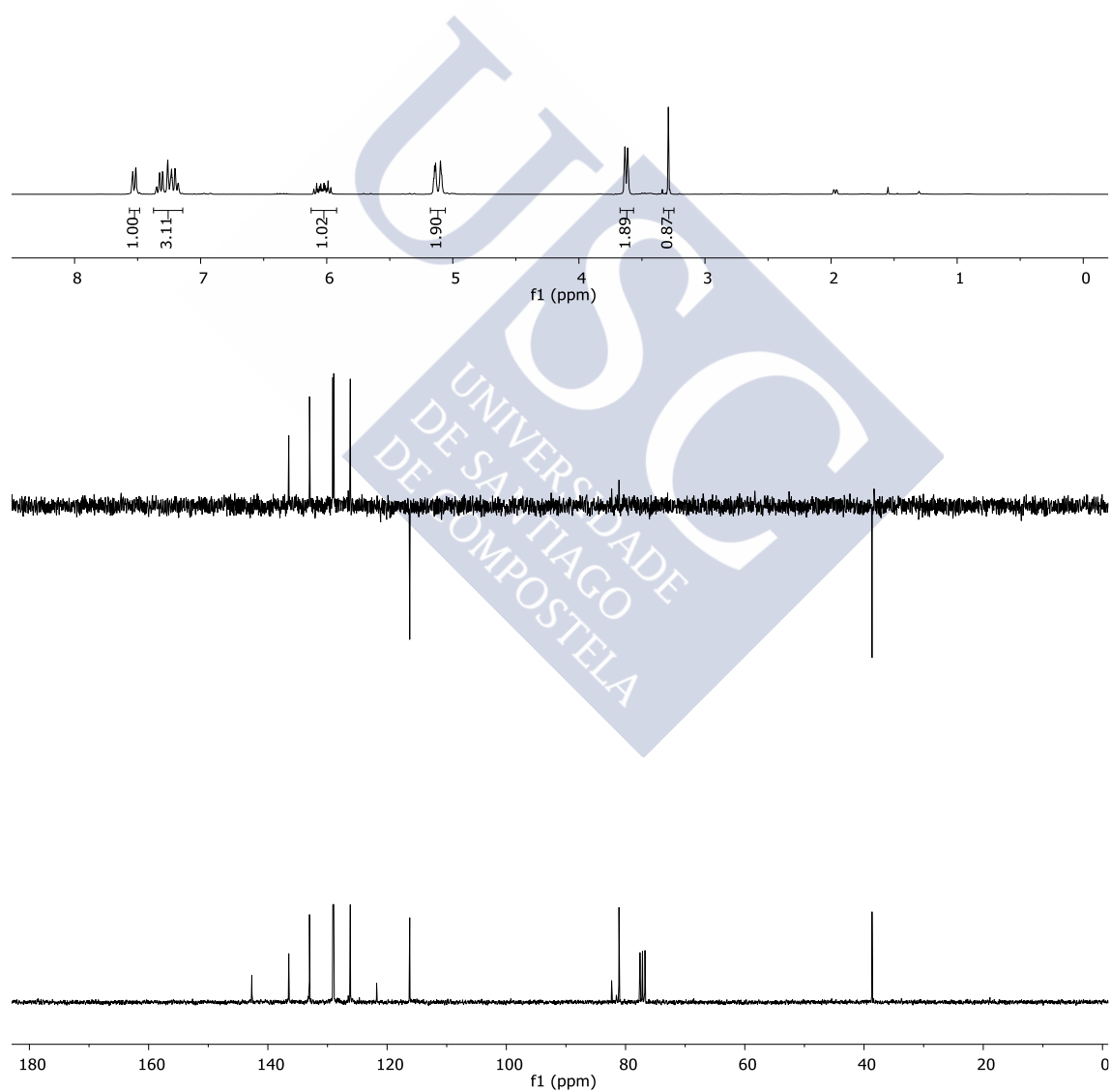
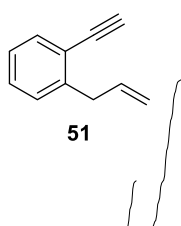
Sustancias de partida



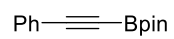
46



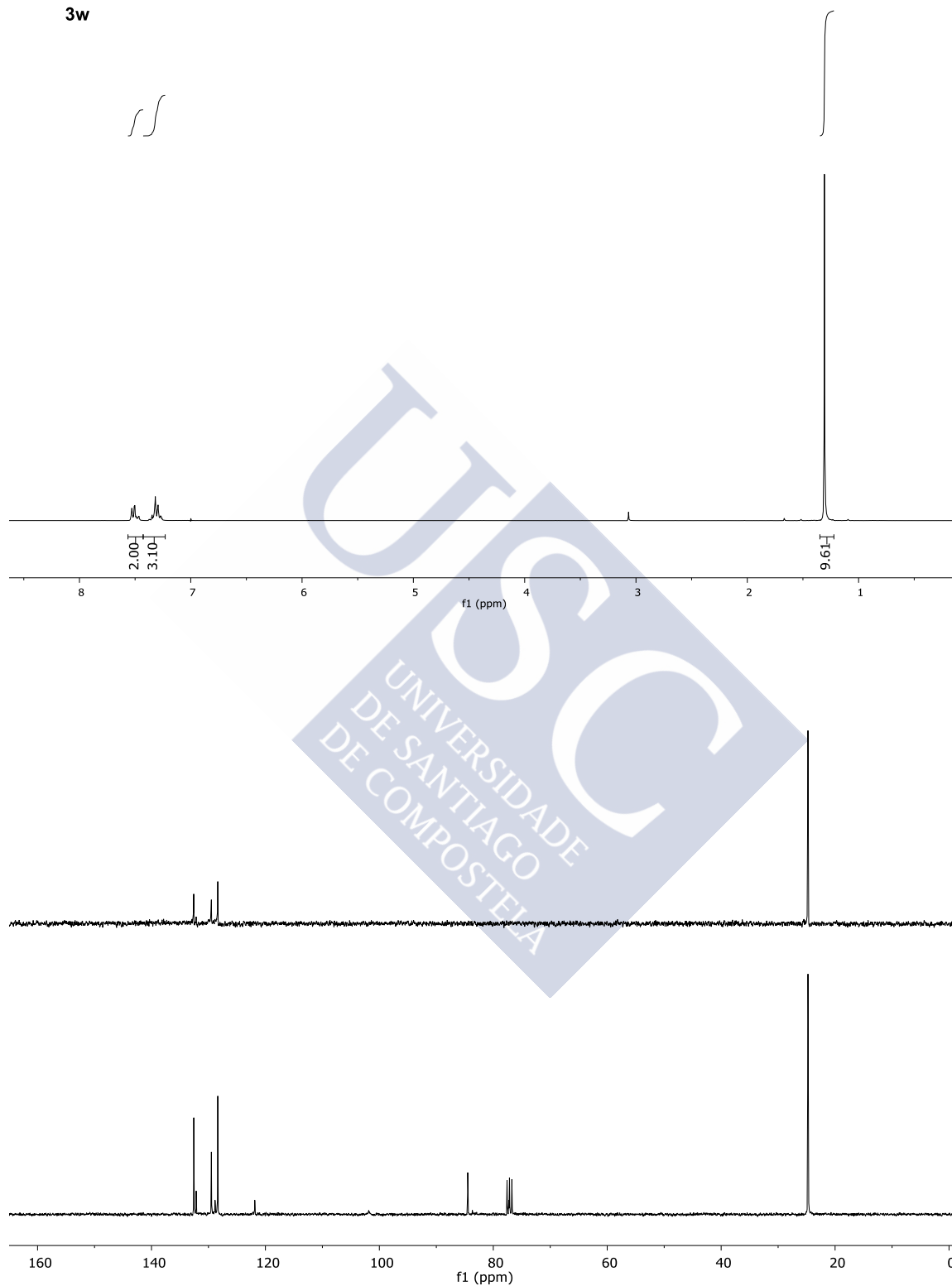


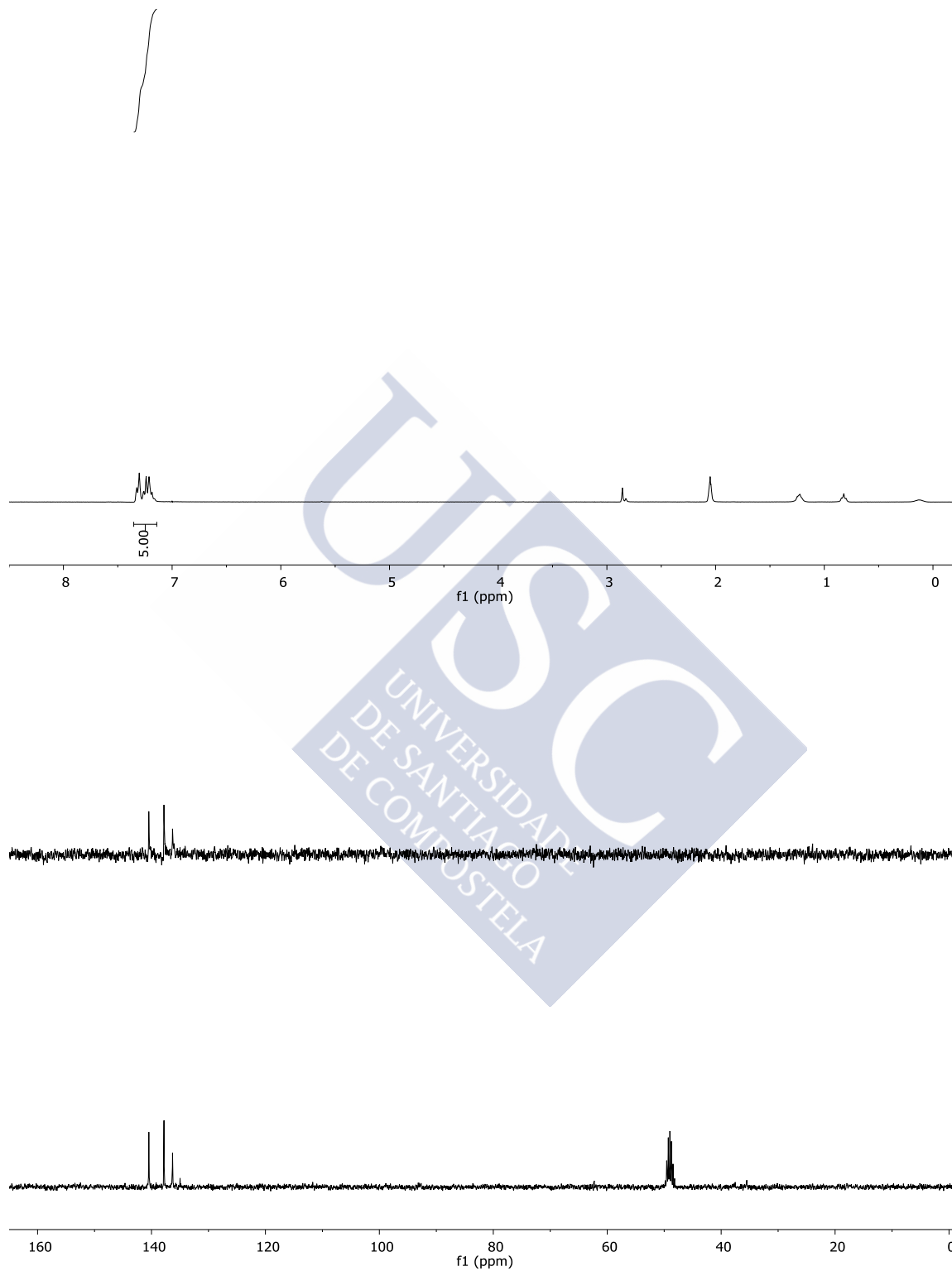
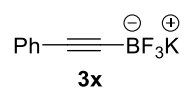


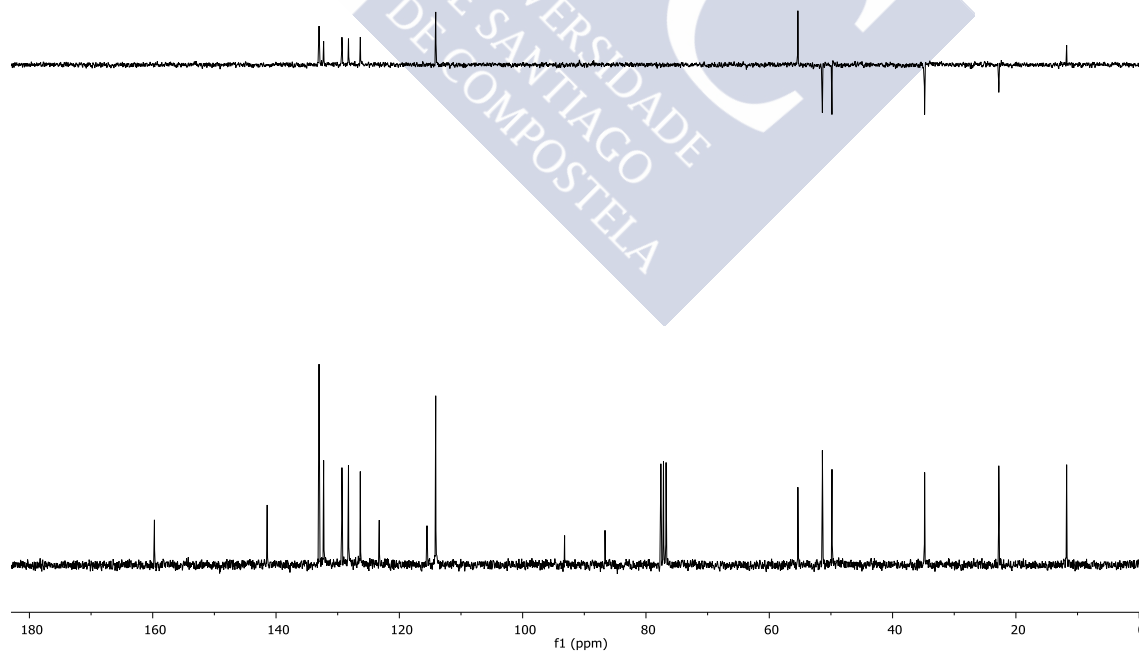
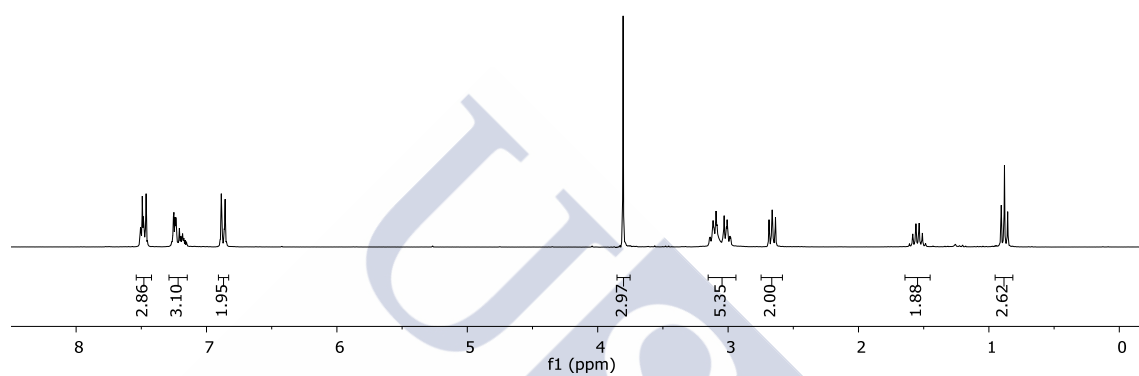
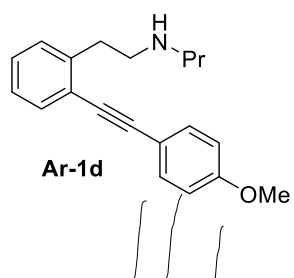
Sustancias de partida

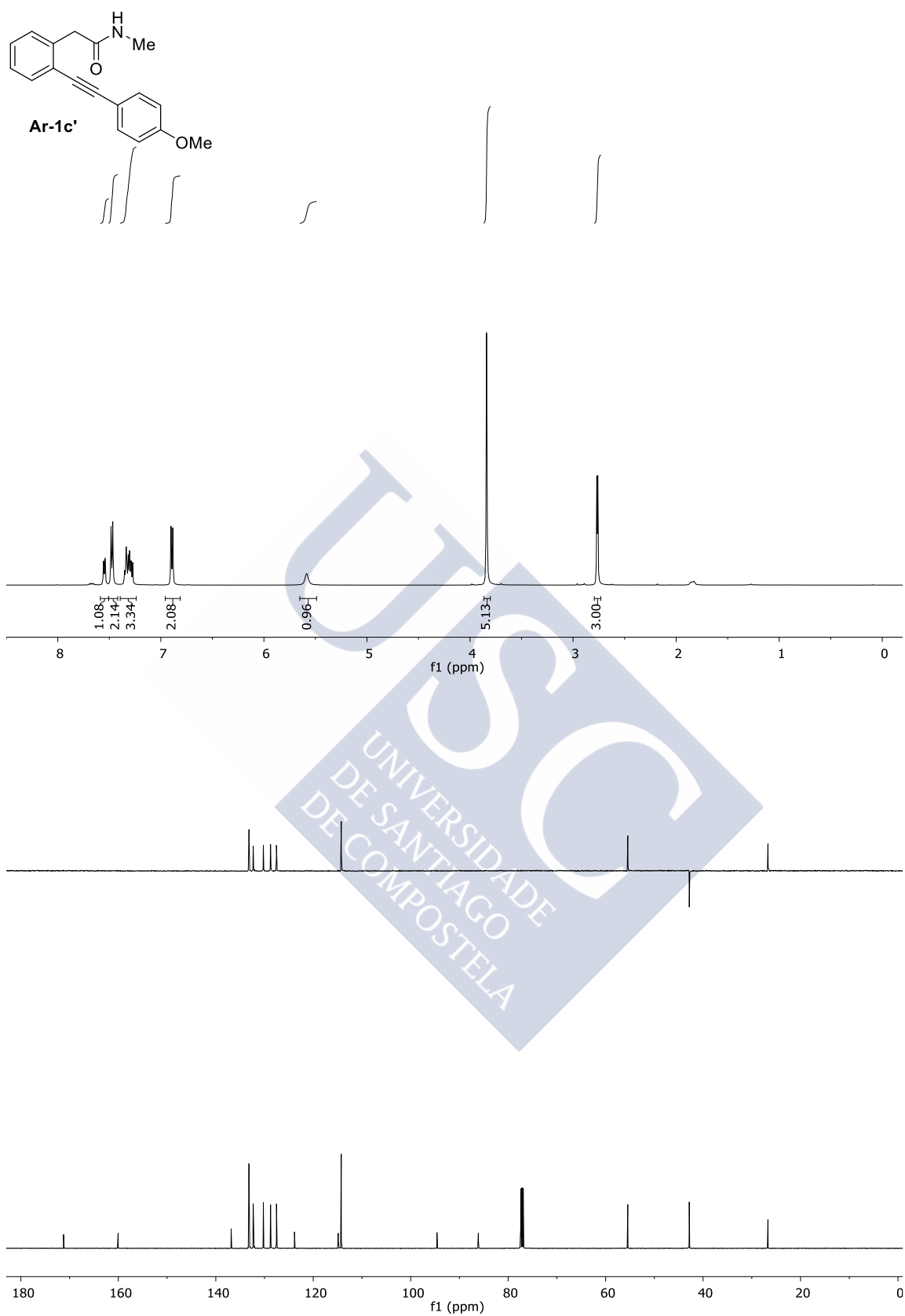


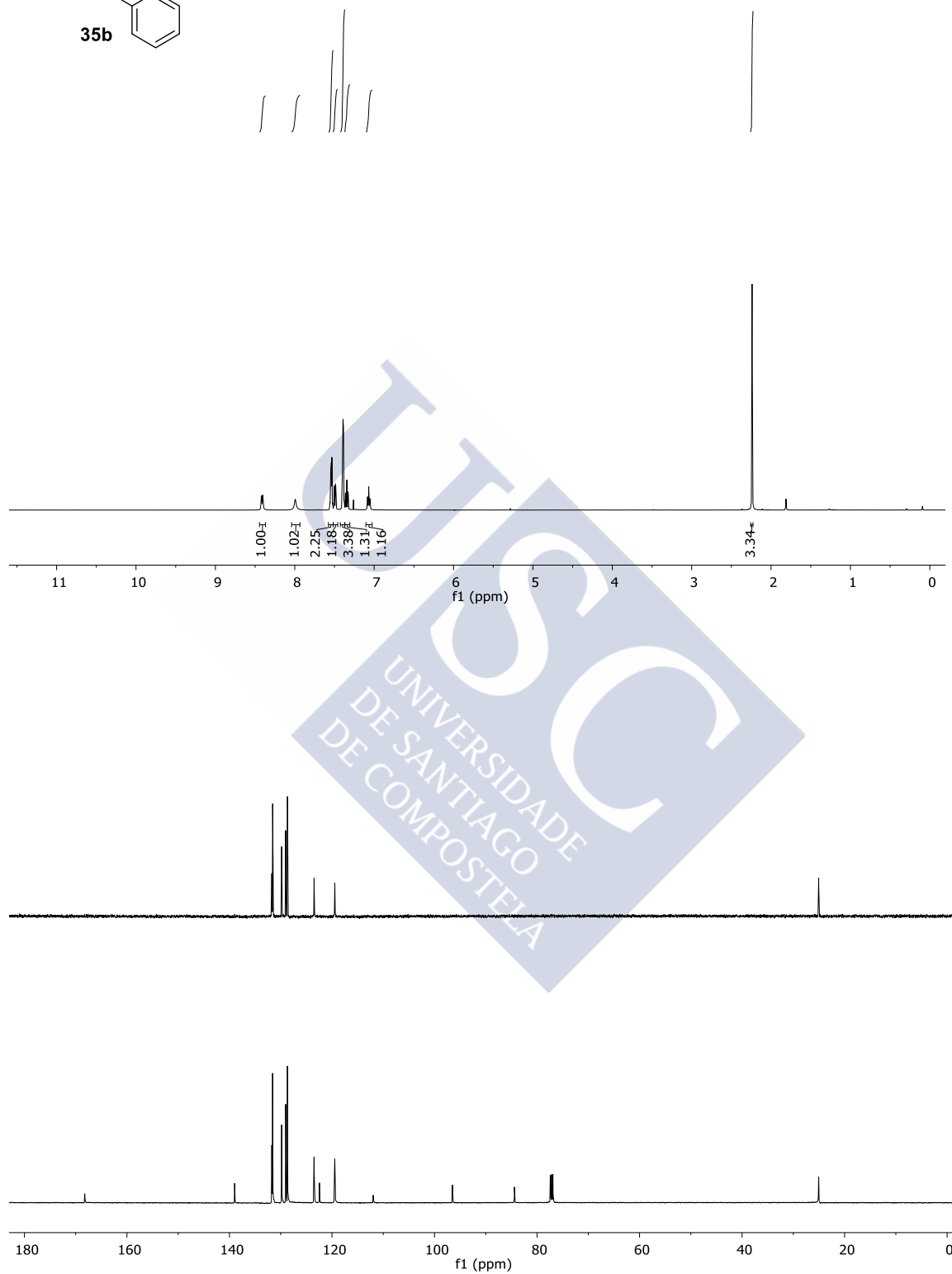
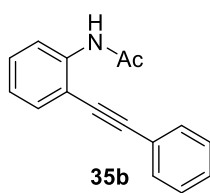
3w

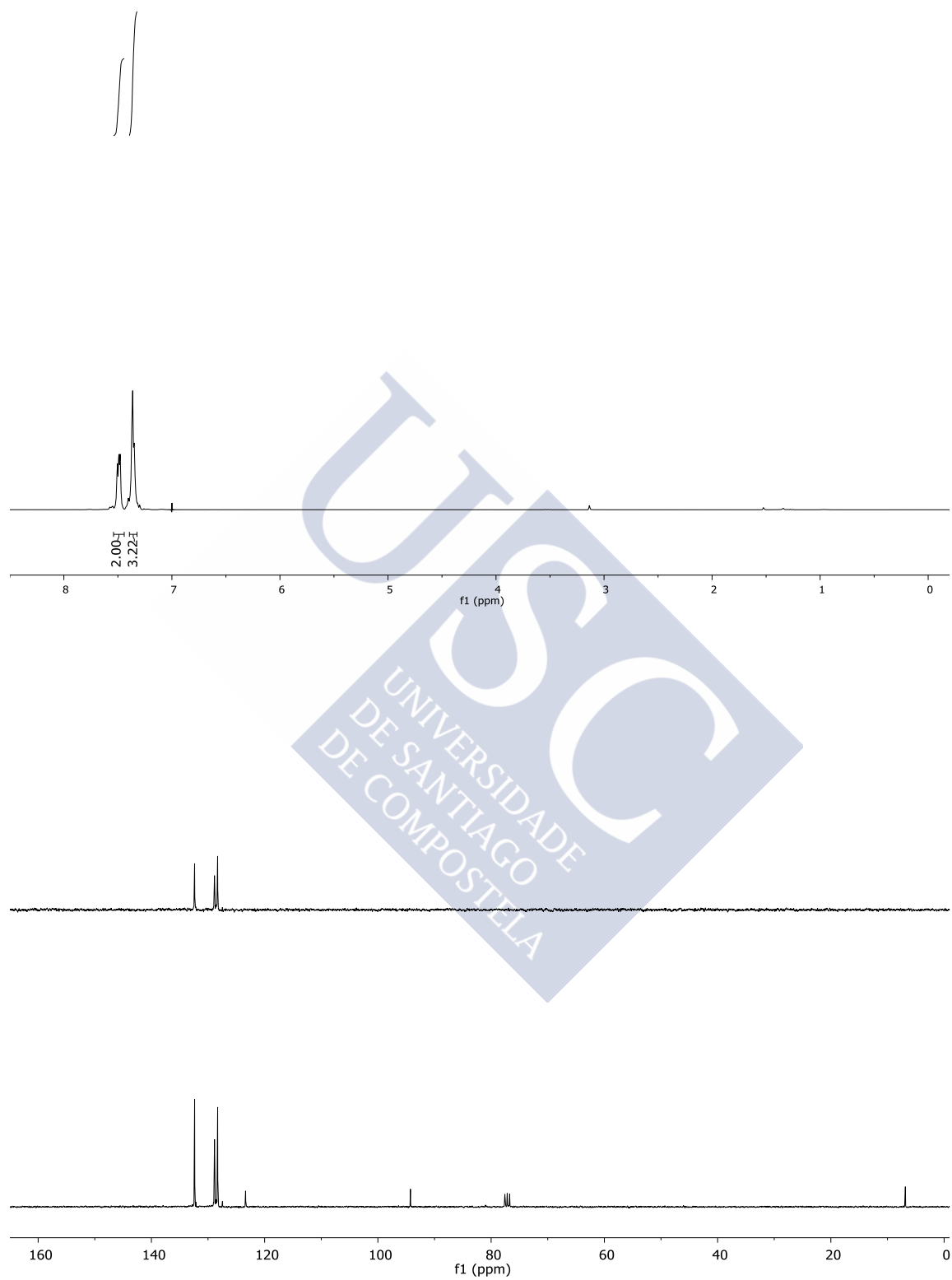
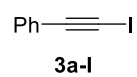


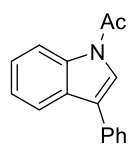












3-Ph 38

